

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002-512265

(P2002-512265A)

(43)公表日 平成14年4月23日 (2002.4.23)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード ⁸ (参考)
C 08 G 85/00		C 08 G 85/00	4 C 07 6
A 61 K 47/34		A 61 K 47/34	4 J 00 5
47/48		47/48	4 J 03 1
A 61 P 1/00		A 61 P 1/00	
9/08		9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2000-544354(P2000-544354)
(86) (22)出願日	平成11年4月16日 (1999.4.16)
(85)翻訳文提出日	平成12年10月17日 (2000.10.17)
(86)国際出願番号	PCT/US99/08373
(87)国際公開番号	WO99/53951
(87)国際公開日	平成11年10月28日 (1999.10.28)
(31)優先権主張番号	09/062,305
(32)優先日	平成10年4月17日 (1998.4.17)
(33)優先権主張国	米国 (U.S)

(71)出願人	エンゾン, インコーポレーテッド アメリカ合衆国 08854-3998 ニュージ ャージー州, ビスカタウェイ, キングスブ リッジ ロード 20番地
(72)発明者	マルティネス, アンソニー, ジエイ. アメリカ合衆国 08690 ニュージャージ ー州, ハミルトン スクウェア, ウェイボ ーン ロード 20
(72)発明者	ペンドリ, アンナブルナ アメリカ合衆国 06457 コネティカット 州, ミドルタウン, タウン コロニー ド ライブ 1221
(74)代理人	弁理士 平木 祐輔 (外1名)

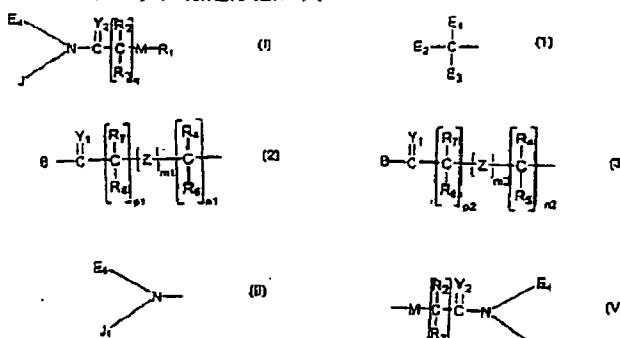
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 末端分枝ポリマーリンカーおよびそれを含有するポリマーコンジュゲート

(57)【要約】

本発明は、式(I)のポリマープロドラッグ輸送形態に関するもの。

* し、

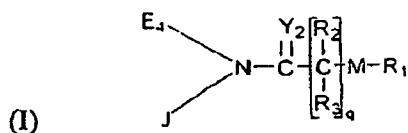


式中、Jは、(1)、(2)または(3)であり、E₁₋₄は、水素、C₁₋₈アルキル、C₈₋₁₁分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₈置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₈ヘテロアルキル、置換C₁₋₈ヘテロアルキル、C₁₋₈アルコキシ、フェノキシ、C₁₋₈ヘテロアルコキシ、(2)または(3)からなる群より独立に選択され、E₁₋₄の少なくとも1つはB成分を

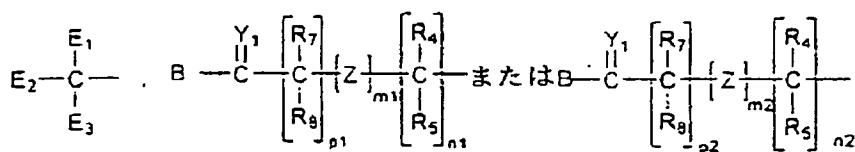
含み、ここでBは、脱離基、OH、ヒドロキシルまたはアミン含有成分の残基または式(II) (式中、J₁は、Jと同じか、またはJを規定する基の別のメンバーであり、E₅はE₁₋₄と同じか、またはE₁₋₄を規定する基の別のメンバーである)であり、Y₁₋₂は、独立にO、SまたはNR₆であり、Mは、XまたはQのいずれかより選択されるヘテロ原子であり、ここでXは電子求引基であり、QはC(=Y₂)から3~6

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式

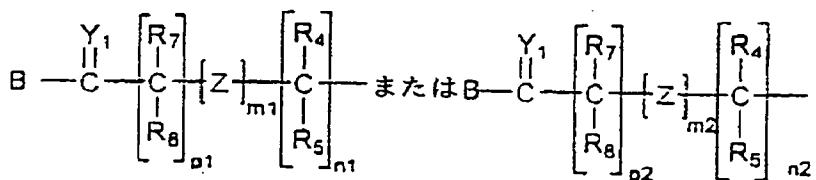


【式中、Jは、

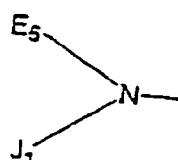


であり、

E_{1-4} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、



からなる群より独立に選択され、 E_{1-4} の少なくとも1つはB成分を含み、ここでBは脱離基、OH、ヒドロキシル含有成分の残基、アミン含有成分の残基、または



であり、

ここで J_1 は、 J と同じか、または J を規定する基の別のメンバーであり、 E_1 は、 E_{1-4} と同じか、または E_{1-4} を規定する基の別のメンバーであり、

Y_{1-2} は、独立にO、SまたはNR₆であり、

Mは、XまたはQのいずれかより選択されるヘテロ原子であり、ここでXは、電子求引基であり、Qは、C(=Y₂)から3~6原子の位置にある遊離電子対を含有する部分であり、

R₂₋₅およびR₇₋₉は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシおよびC₁₋₆ヘテロアルコキシからなる群より独立に選択され、

(m1)および(m2)は、独立にゼロまたは1であり、

(n1)、(n2)、(p1)、(p2)、および(q)は、独立にゼロまたは正の整数であり、

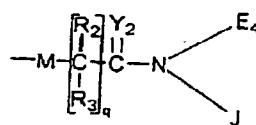
Zは、電子求引基であり、そして

R₁は、ポリマー残基である】

からなる化合物。

【請求項2】 R₁が、水素、CO₂H、C₁₋₆アルキル部分、ジアルキルアシル尿素アルキル、および

(V)



からなる群より選択されるキャッピング基Aをさらに含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Y₁およびY₂が酸素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 R₂₋₅、R₇およびR₈が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 Xが、O、S、SO、SO₂、C(Y₃)およびNR₆からなる群より選択され、Y₃が、O、SおよびR₉からなる群より選択され、R₆が、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロ

アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキルおよび置換 C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 Q が、 NH 、 O 、 S からなる群の1メンバーで置換されたアラルキル基、 C_{2-4} アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、 $-CH_2-C(O)-NH-$ およびオルト置換フェニル基からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 $(p1)$ および $(p2)$ が1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 $(n1)$ および $(n2)$ が個々に1または2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 $(n1)$ が1であり、 $(n2)$ が2である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】 $(m1)$ および $(m2)$ が1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】 (q) が1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】 R_1 がポリアルキレンオキシド残基を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 前記ポリアルキレンオキシド残基がポリエチレングリコールを含む、請求項12に記載の化合物。

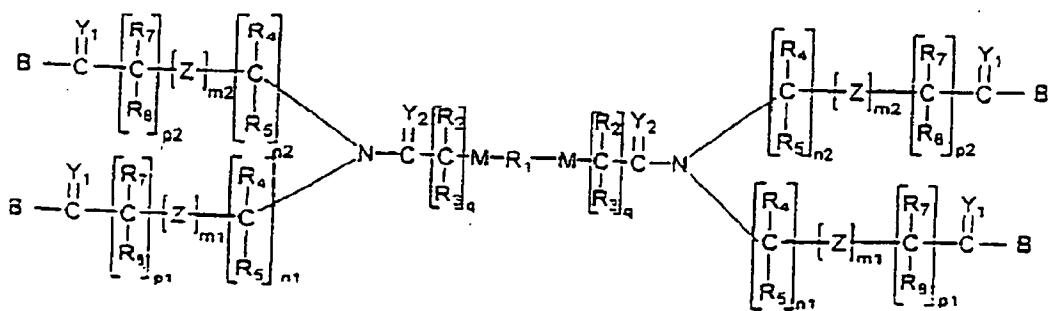
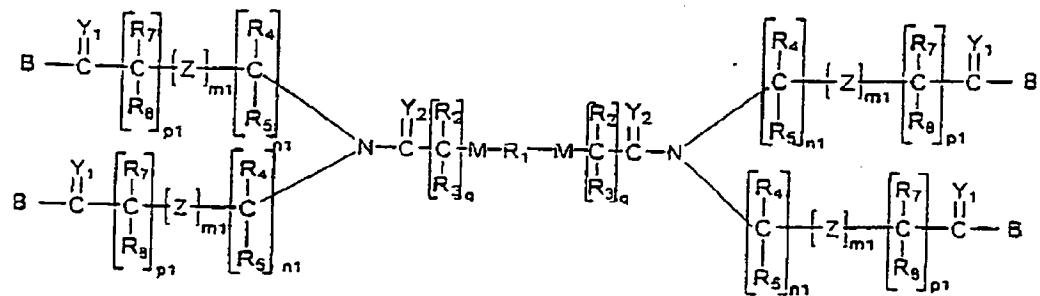
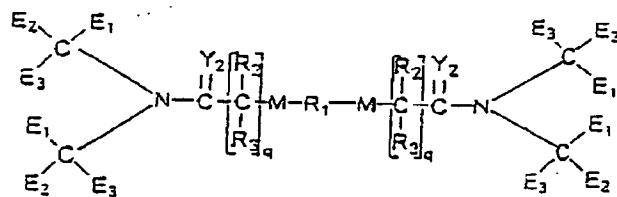
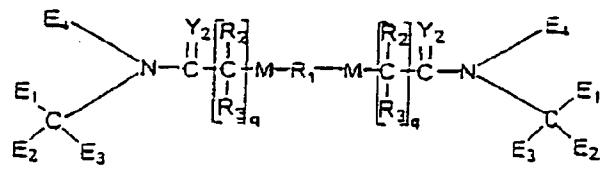
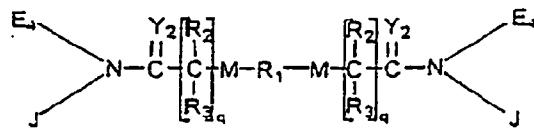
【請求項14】 前記ポリマー残基が約2,000～約100,000の分子量を有する、請求項1に記載の化合物。

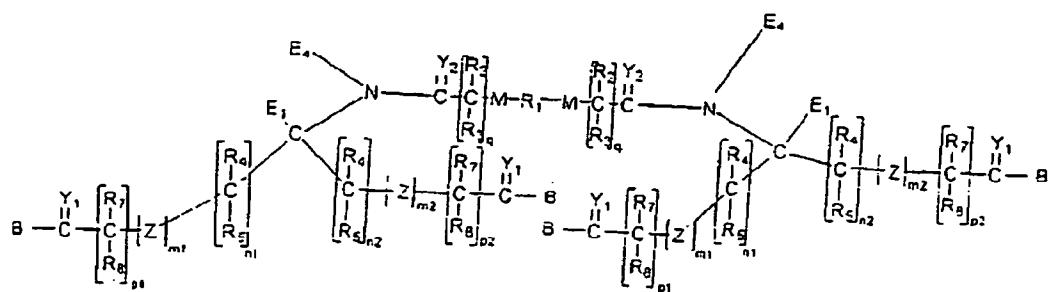
【請求項15】 前記ポリマー残基が約20,000～約40,000の分子量を有する、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】 B が、Ara-C、カンプトテシン、カンプトテシン類似体、パクリタキセル、タキソテレ、ゲンシタビン、ポドフィロトキシン、フルコナゾール、シクロピロクス、アンホテラシンB、ニスタチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、メイタンシン、バンコマイシンおよびエリスロマイシンからなる群のメンバーの残基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】 B が、抗腫瘍剤、心血管剤、抗新生物剤、抗感染剤、抗真菌剤、抗不安剤、胃腸剤、中枢神経系活性化剤、鎮痛剤、排卵誘発剤もしくは避妊剤、抗炎症剤、ステロイド剤、抗尿毒症剤、心血管剤、血管拡張剤および血管収縮剤からなる群のメンバーの残基である、請求項1に記載の化合物。

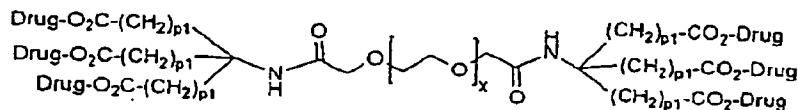
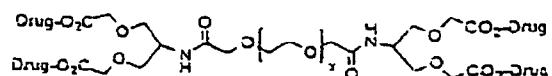
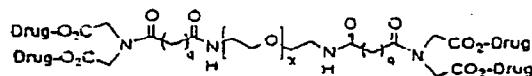
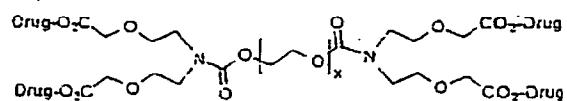
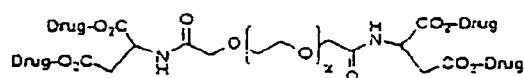
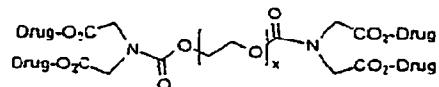
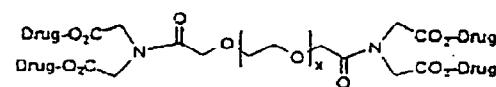
【請求項 18】 下記式

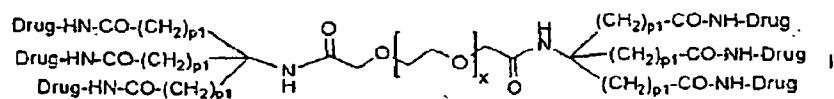
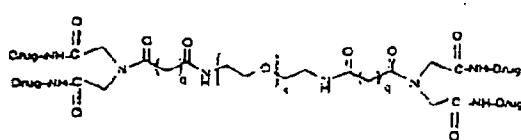
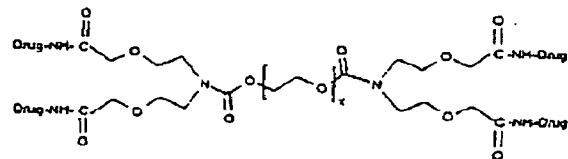
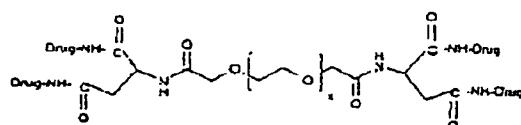
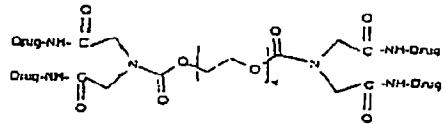
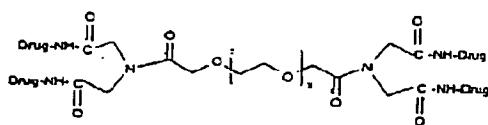
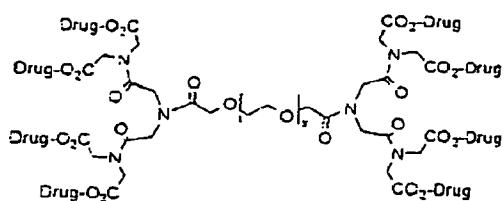
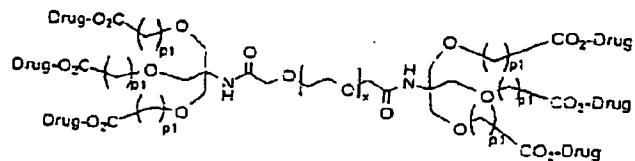
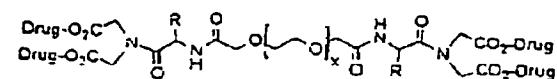


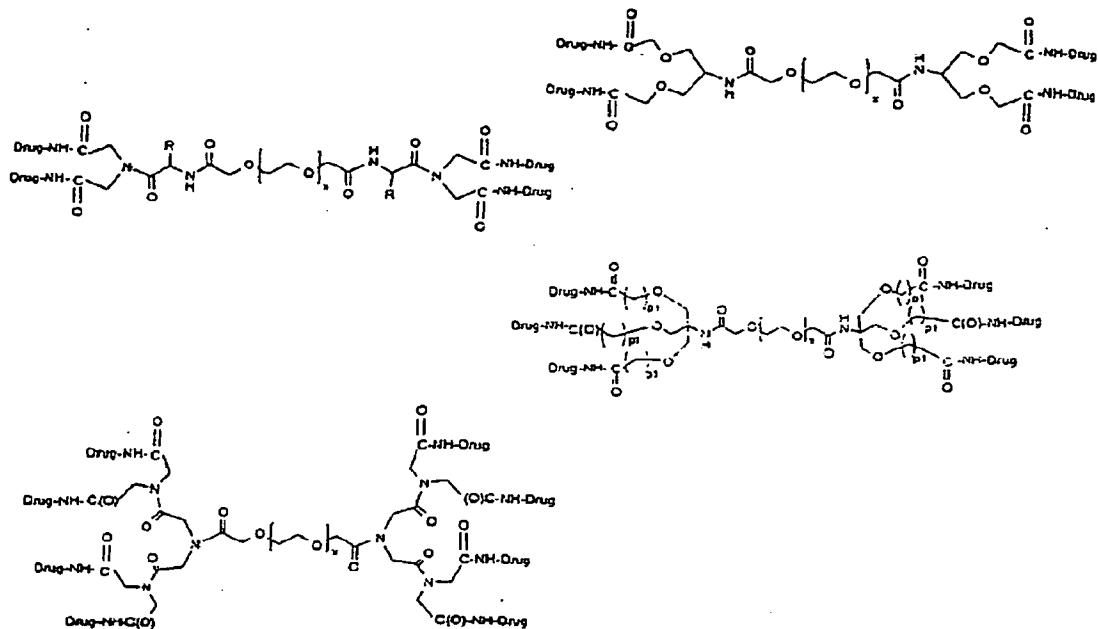


からなる群より選択される式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】 下記式





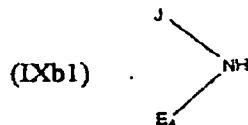


〔式中、(x)は重合度を表し、「Drug」は、生物活性成分の分枝ポリマーへの結合をもたらす置換反応を受けたヒドロキシル-またはアミン-含有生物活性化合物の残基を表す〕

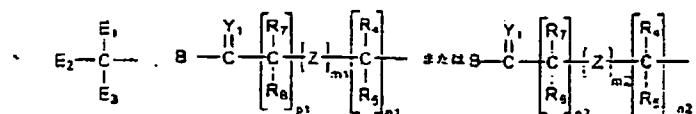
からなる群より選択される式を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 20】 ポリマー輸送系の調製方法であって、

a) 下記式



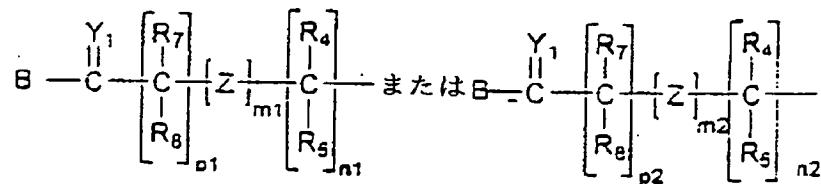
[式中、]は



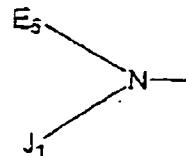
であり、

E_{1-4} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_1

C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、



からなる群より独立に選択され、 E_{1-4} の少なくとも1つはB部分を含み、ここでBは脱離基、OHまたは



であり、

ここで J_1 は、Jと同じか、またはJを規定する基の別のメンバーであり、 E_5 は、 E_{1-4} と同じか、または E_{1-4} を規定する基の別のメンバーであり、

Y_1 は、O、SまたはNR₉であり、

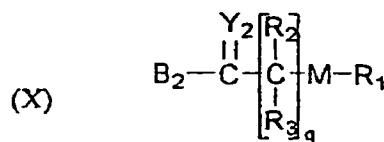
R_{4-5} および R_{7-9} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より独立に選択され、

(m1)および(m2)は、独立にゼロまたは1であり、

(n1)、(n2)、(p1)および(p2)は、独立にゼロまたは正の整数であり、

(Z)は、電子求引基である】

を有する化合物と、下記式



〔式中、 B_2 は、未保護アミンと反応し得る脱離基であり、

Y_2 は、O、Sまたは NR_3 であり、

q は、独立にゼロまたは正の整数であり、

R_{2-3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より選択され、

M は、 X または Q のいずれかより選択されるヘテロ原子であり、ここで X は、電子求引基であり、 Q は、 $C(=Y_2)$ から3~6原子の位置にある遊離電子対を含有する部分であり、ならびに

(R_1) は、ポリマー残基である〕

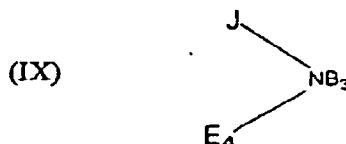
を有する化合物とを反応させること、および

b)得られる化合物と、置換可能なヒドロキシルまたはアミノ基を有する十分量の生物活性成分とを反応させること、

を含む前記方法。

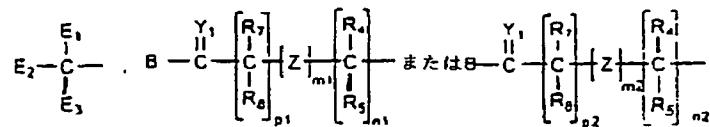
【請求項21】 ポリマー輸送系の調製方法であって、

a)置換可能なヒドロキシル基またはアミノ基を有する十分量の生物活性成分と、下記式



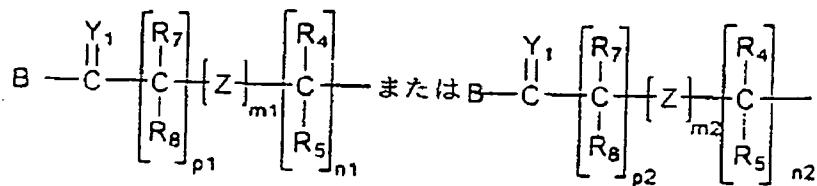
〔式中、 B_3 は、開裂可能な保護基であり、

〕は、



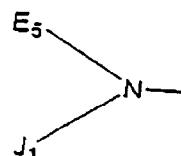
であり、

E_{1-4} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、



からなる群より独立に選択され、

E_{1-4} の少なくとも1つはB部分を含み、ここでBは、脱離基、OH、または



であり、

ここで J_1 は J と同じか、または J を規定する基の別のメンバーであり、 E_5 は E_{1-4} と同じか、または E_{1-4} を規定する基の別のメンバーであり、

Y_1 は、O、S、またはNR₉であり、

R_{4-5} および R_{7-9} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、および C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より独立に選択され、

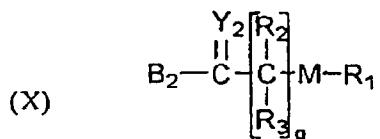
(m1)および(m2)は、独立にゼロまたは1であり、

(n1)、(n2)、(p1)および(p2)は、独立にゼロまたは正の整数であり、ならびに
〔Z〕は、電子求引基である]

を有する化合物とを反応させること、

b)B₃を除去することによって、得られる中間体を脱保護すること、および

c)脱保護した中間化合物と、下記式



〔式中、B₂は、未保護のアミンと反応し得る脱離基であり、

Y₂は、O、S、またはNR₉であり、

qは、独立にゼロまたは正の整数であり、

R₂₋₃は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシ、およびC₁₋₆ヘテロアルコキシからなる群より選択され、

Mは、XまたはQのいずれかより選択されるヘテロ原子であり、ここでXは、電子求引基であり、Qは、C(=Y₂)から3~6原子の位置にある遊離電子対を含有する部分であり、ならびに

(R₁)は、ポリマー残基である]

を有する化合物とを反応させること、

を含む前記方法。

【請求項22】 プロドラッグによる治療を必要とする哺乳動物に、請求項1の化合物においてBが生物活性成分の残基である化合物を有効な量で投与することを含む、プロドラッグを用いた哺乳動物の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、長期間作用する生物活性物質のコンジュゲート形成において有用な、新規な種類の末端活性化ポリマー材料に関する。特に、本発明は、治療上のペイロード (payloads) が増大したポリマーベースのコンジュゲートおよびその製造方法に関する。

【0002】

発明の背景

長年にわたって、生物学的に有効な物質を哺乳動物に投与するいくつかの方法が提案されてきた。多くの医療薬剤が水溶性の塩として利用可能であり、比較的容易に医薬製剤中に含有させることができる。問題は、所望の医療薬剤が水性液体に不溶性であるか、または *in vivo* で急速に分解される場合に生じる。

【0003】

医療薬剤を溶解させる1つの方法は、可溶性のプロドラッグの一部としてそれらを含有させることである。プロドラッグとしては、投与において最終的に *in vivo* で生物学的に活性な親化合物を放出する、該親化合物の化学的誘導体がある。プロドラッグにより、当業者は *in vivo* における薬剤作用の開始および／または持続の改変が可能となり、体内における薬物の輸送、分布または溶解性を改変することができる。さらに、プロドラッグ製剤によれば、多くの場合、毒性を低減させ、および／または医薬調製物を投与する時に直面する困難を克服することができる。プロドラッグの典型的な例として、有機リン酸またはアルコールもしくはチオアルコールのエステルが挙げられる。Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., A. Osol, Ed. (1980) を参照されたい（その開示内容は参照により本明細書に組み入れられる）。

【0004】

プロドラッグはたいてい、親化合物または活性化合物の生物学的に不活性な形態または実質的に不活性な形態である。活性薬物の放出速度、すなわち加水分解速度は、いくつかの因子の影響を受けるが、特に親薬物を修飾基に結び付ける結

合のタイプの影響を受ける。親化合物の加水分解が十分な量で起こる前に、腎臓系または網状内皮系等を通じて排除されてしまうようなプロドラッグを調製しないように注意しなければならない。

【0005】

プロドラッグ系の一部としてのポリマーの組込みにより、薬物の循環寿命が拡大されることが提案されている。しかし、それぞれ約10,000ダルトン以下の1種または2種のポリマーのみを、アルカロイド化合物のような特定の生物学的に活性な物質とコンジュゲート形成させると、特に幾分加水分解耐性の結合を使用した場合には、得られたコンジュゲートは *in vivo* ですぐに排除される。実際、このようなコンジュゲートは体内からあまりに急速に排除されてしまうので、加水分解を受けやすいエステル結合を使用したときでさえ、親分子は治療に十分なほどには *in vivo* において再生されない。

【0006】

カンプトテシンおよび関連する生物学的に活性な類似体は、たいてい水溶性に乏しく、PEGプロドラッグ法の利益を受けるであろう物質の例である。該技術分野におけるいくつかの過去の研究についての簡単な概要を以下に記述する。

【0007】

Ohyaら、J. Bioactive and Compatible Polymers Vol. 10 Jan., 1995, 51-66, は、2つの置換基をエステル結合を含む種々の結合を介して結合することによって調製されるドキソルビチン-PEGコンジュゲートについて開示する。しかし、使用したPEGの分子量は、最大でも約5,000でしかない。従って、該コンジュゲートは結合が十分に加水分解される前に実質的に排出されるため、*in vivo*における利点が十分には実現されていない。

【0008】

米国特許第4,943,579号は、塩形態の単純な20(S)-カンプトテシンアミノ酸エステルを水溶性プロドラッグとして開示する。しかし、該参照文献は、プロドラッグを生成するためにアルカロイドを比較的高分子量のポリマーに結合する結合の一部として、アミノ酸を使用することは開示していない。該特許'579の表2に提示されるデータによって証明されるように、加水分解は迅速である。従って、

生理的pHにおいて、注入後すぐに不溶性の塩基が生成してタンパク質に結合し、治療効果が達成される前に速やかに体内から排除される。関連の研究は、水溶性カンプトテシンのナトリウム塩の開発に向けられた。残念なことに、カンプトテシンの水溶性ナトリウム塩は、毒性が残っていたので臨床に適用できなかった(Gottliebら、1970 Cancer Chemother. Rep. 54, 461; Moertelら、1972 ibid, 56, 95; Gottliebら、1972 ibid, 56, 103)。

【0009】

共同出願に係るPCT公開公報W096/23794は、1当量の水酸基を含有する薬物が各ポリマー末端に結合しているビス-コンジュゲートについて記載している。このような進歩にもかかわらず、ポリマーのペイロードをさらに増加させる技術の探索は続いている。

【0010】

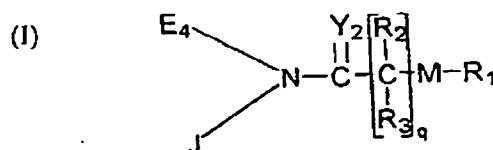
したがって引き続き、カンプトテシンおよび関連する類似体などの治療用成分のプロドラッグ生成のため、さらなる技術を提供する必要性がある。本発明はこの必要性に応えるものである。

【0011】

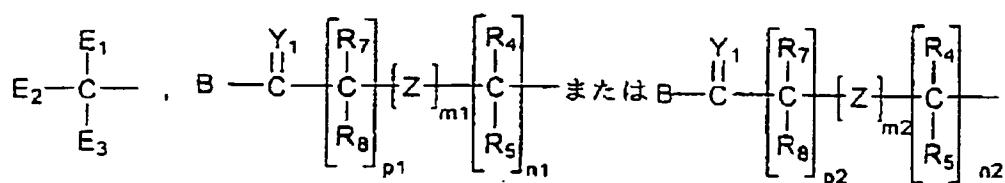
発明の概要

本発明の1態様においては、式(I)の化合物が提供される。

【0012】

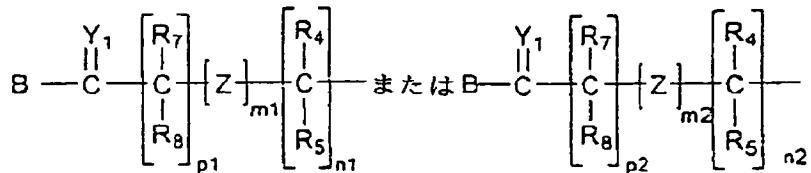


〔式中、〕は、



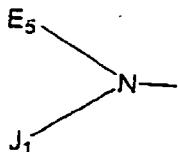
であり、

E_{1-4} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、



からなる群より独立に選択され、

E_{1-4} の少なくとも1つはB成分を含み、ここでBは、脱離基、OH、ヒドロキシルもしくはアミン含有成分の残基、または



であり、

ここで J_1 は、Jと同じか、またはJを規定する基の別のメンバーであり、 E_5 は E_{1-4} と同じか、または E_{1-4} を規定する基の別のメンバーであり、

Y_{1-2} は、独立にOまたはSであり、

Mは、XまたはQのいずれかより選択されるヘテロ原子であり、ここでXは電子求引基であり、Qは $CC=Y_2$ から3~6原子の位置にある遊離電子対を含有する部分であり、

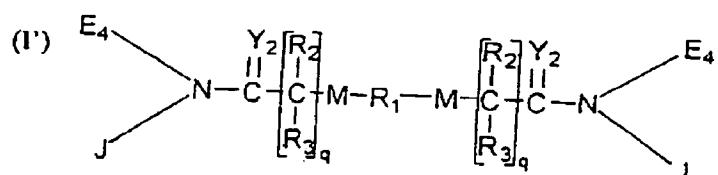
R_{2-5} および R_{7-8} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より独立に選択され、

(m1)および(m2)は、独立にゼロまたは1であり、

(n1)、(n2)、(p1)、(p2)および(q)は、独立にゼロまたは正の整数であり、(Z)は、電子求引基であり、ならびにR₁は、好ましくは少なくとも約20,000ダルトンの分子量を有する水溶性ポリアルキレンオキシドなどのポリマー残基である。】

本発明の好ましい態様においては、前記ポリマー残基はまた、別の分枝基により遠位部分で置換され、式(I')の化合物を与える。

【0013】



式中、全ての可変記号は先に定義した通りのものである。従って、該ポリマー残基(R₁)が α および ω 末端連結基の双方を含むとき、二官能性化合物が形成されるので、生物活性剤、薬物またはタンパク質(本明細書においてはBと呼ぶ)の2個、4個またはそれ以上の等価物を送達することができる。式(I')で示される多官能性化合物が好ましい。

【0014】

Bがヒドロキシル含有成分か、またはアミン含有成分の残基である場合、各Bは、ポリマー残基の末端に結合する加水分解可能な結合を介して結合される。

【0015】

水への溶解性の向上、抗原性の低下、プロドラッグおよび/または制御放出送達の1以上が望まれるヒドロキシル含有成分の例としては、トリアゾール、エキノカンジン(echinocandin)、ニューモカンジン(pneumocandin)などの抗真菌化合物、カンプトテシン、パクリタキセル、エトポシド、OH基を含有する抗癌白金化合物、フロクスウリジンまたはポドフィロトキシンなどの抗癌化合物を含めた化学療法化合物の残基が挙げられる。さらなる実施形態においては、他の腫瘍崩壊剤、ステロイド化合物を含む抗炎症剤などの非腫瘍崩壊剤、ならびにインスリンなどの治療用低分子量ペプチドもまた意図される。

【0016】

水への溶解性の向上、抗原性の低下、プロドラッグおよび／または制御放出送达の1以上が望まれるアミン含有成分の例としては、Ara-Cまたはゲンシタビン(gemcitabine)などの代謝拮抗物質が挙げられる。

【0017】

あるいは、Bは、N-ヒドロキシベンゾトリアゾリル、N-ヒドロキシタルイミジル、ハロゲン、p-ニトロフェノキシ、イミダゾリル、N-ヒドロキシスクシンイミジル、チアゾリジルチオン、または他の活性化基などの脱離基であり得る。

【0018】

本発明の意図する用語「残基」とは、生物活性化合物が、プロドラッグキャリア部分が結合される置換反応を受けた後にも依然として残っている生物活性化合物の部分を意味するものと解されるべきである。

【0019】

本発明の意図する用語「アルキル」とは、直鎖状、分枝状、置換された、例えばハロ-、アルコキシ-およびニトロ- C_{1-12} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルまたは置換シクロアルキルなどを含むと解されるべきである。

【0020】

本発明の意図する用語「置換された」とは、1つの官能基または化合物内に含まれる1個以上の原子を付加するか、または1個以上の異なる原子と置き換えることを含むと解されるべきである。

【0021】

本発明の意図する用語「十分量」とは、当業者により理解されるような治療効果を達成する量を意味するべきである。

【0022】

本発明の化合物の主な利点の1つは、プロドラッグが従来技術よりもポリマー単位当たりに高いペイロードを有することである。別の利点は、該リンカーが、親薬物・ポリマー結合の加水分解速度と、体内からのプロドラッグのクリアランス速度との間の適切なバランスを達成することである。本明細書においては生物学的に活性な求核試薬とも呼ばれる、ポリマーと親化合物との間の結合は、血漿

または体内からプロドラッグが消失する前に *in vivo* において十分量の親分子が放出されるのを可能にする速度で加水分解する。従って、本発明の高いペイロードのポリマーコンジュゲートは、4個またはそれより多い分子数の薬物を含有し得る独特の送達系である。

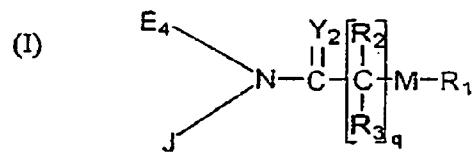
【0023】

本明細書に記載される化合物およびコンジュゲートの製造および使用方法も提供される。

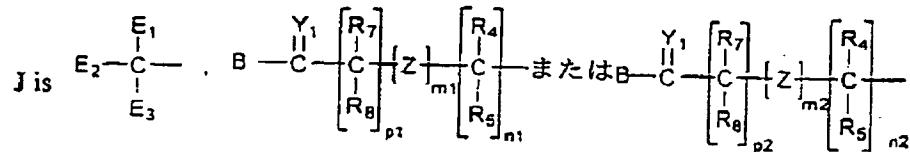
【0024】

発明の説明A・プロドラッグ

本発明の好ましい実施形態において、本発明の組成物は下記式：

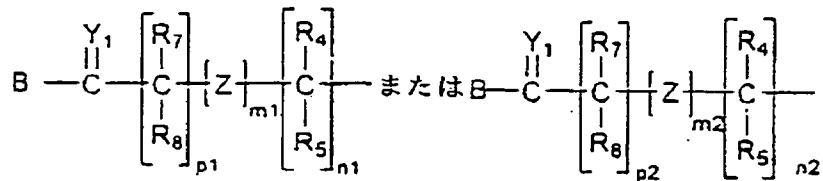


[式中、Jは、

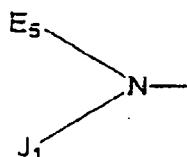


であり、

E_{1-4} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分岐アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、



からなる群より独立に選択され、 E_{1-4} の少なくとも一つはB成分を含み、ここでBは脱離基、OH、ヒドロキシル含有成分の残基もしくはアミン含有成分の残基、または



であり、

ここで J_1 は、 J と同じかまたは J を定義する基の別のメンバーであり、場合により J_1 が J と同じときは、 m_1 、 n_1 および p_1 などは J において使用されるものとは異なり、 E_5 は E_{1-4} と同じかまたは E_{1-4} を定義する基の別のメンバーであり、

Y_{1-2} は独立にOまたはSであり、

M はXまたはQのいずれかから選択されるヘテロ原子であり、ここでXは電子求引基であり、Qは $C=C_2$ から3～6原子の位置にある遊離電子対を含有する部分であり、

R_{2-5} および R_{7-8} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分岐アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より独立に選択され、

(m_1) および (m_2) は独立に0または1であり、

(n_1) 、 (n_2) 、 (p_1) 、 (p_2) および (q) は独立に0または正の整数であり、

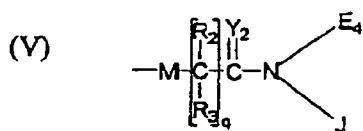
Z は電子求引基であり、ならびに

R_1 はポリマー残基である】

からなる。

【0025】

好ましくは、ここで R_1 として示すポリマー残基部分が、分岐アミンを含有するリンカー部分の末端にある末端キャッピング部分 (A_1) でさらに置換される。好適なキャッピング基の制限のないリストには、水素、 CO_2H 、 C_{1-6} アルキル成分、生物学的に活性な部分および不活性な部分、ジアルキルアシル尿素アルキルおよび式(V)の部分：



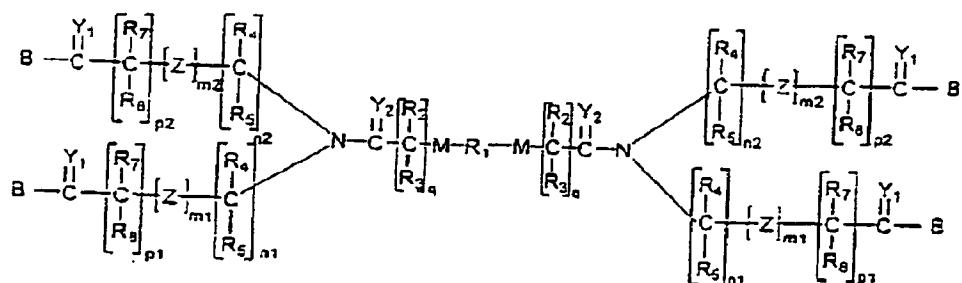
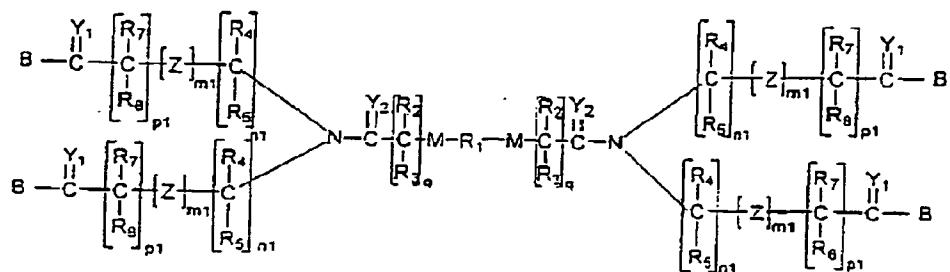
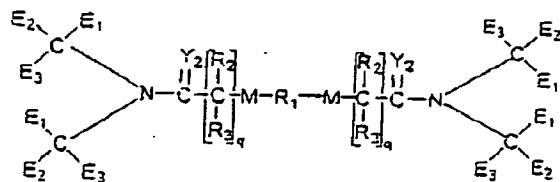
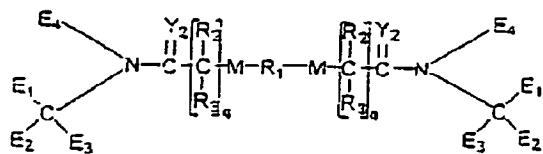
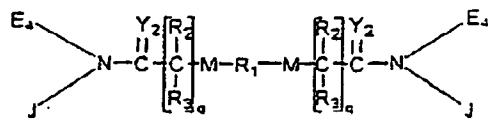
[ここですべての可変記号は上記で定義した通りである] が含まれる。

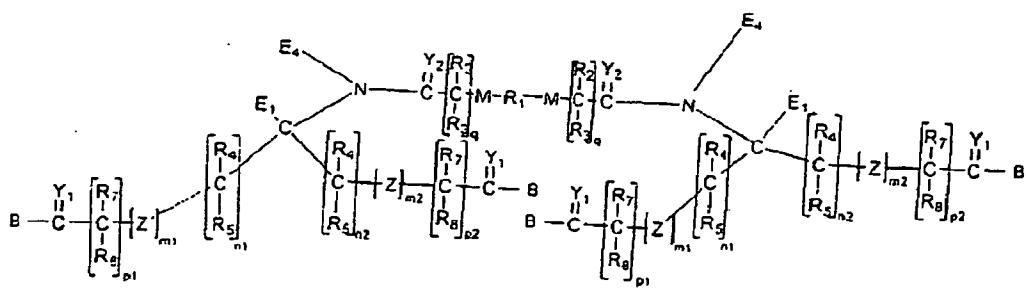
【0026】

式(I)中、 Y_1 および Y_2 は好ましくは酸素、 R_{2-5} は好ましくはHまたはメチル、(n)は1または2、(p)は1、そして(q)は1である。

【0027】

ビス-置換ポリマー残基が望まれる本実施形態の態様において、本発明のいくつかの好ましいポリマー輸送系を以下に示す：





[ここですべての可変記号はすでに定義した通りである]。

【0028】

B. プロドラッグ結合

1. 電子求引基XおよびZ

式(I)中、XおよびZは電子求引基を表す可変記号である。特に、XおよびZは、O、S、SO、SO₂、C(=Y₃)（ここでY₃はOまたはSのいずれかである）、およびNR₆などの成分から独立に選択でき、ここでR₆は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分岐アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキルおよび置換C₁₋₆ヘテロアルキル、分岐アルキル、アリール、置換アリール、C₁₋₆アルキルアラルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキルまたは置換C₁₋₆アルキル（カルボキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルまたはメルカプトアルキルなど）などの内の一つである。好ましくは、Xは、OまたはNR₆であり、R₆は好ましくはHである。好ましい実施形態においては、Xが酸素であるとき、該酸素はPEGポリマーの末端部位として提供される。当業者に明らかな技術を用いて、過度の実験をすることなく、該末端酸素を置換して本明細書中に記載の別のX部分をもたらすことができる。

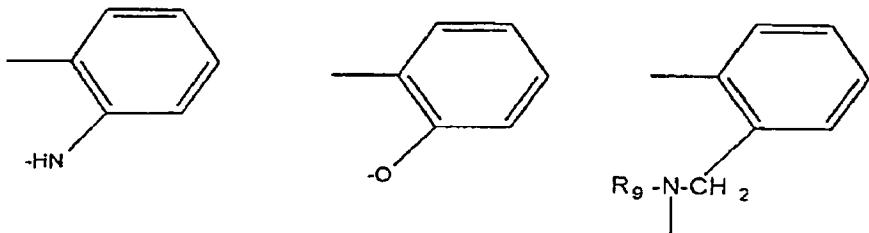
【0029】

2. リンカーのQ部分

MがQであるとき、ポリマーR₄は、好ましくは、酸素のようなヘテロ原子を介してQに結合する。QはC(=Y₂)部分から3～6原子の位置にある遊離電子対を含む部分である。好ましい実施形態においては、遊離電子対はC(=Y₂)から5原子のと

ころにある。Qは、シクロアルキル、アリール、O、S、もしくはNR₉で置換したアルキル基（ここでR₉は水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分岐アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキルおよび置換C₁₋₆ヘテロアルキルのうちの一つである）、-CH₂-C(=O)-NH-、ならびに下記のようなオルト-置換フェニルからなる制限のないリストから選択することができる。

【0030】



好ましくは、R₉はH、C₁₋₆アルキルまたは置換C₁₋₆アルキルである。遊離電子対と酸素の間の一定の間隔が維持される限り、遊離電子対はQ部分付近のどこかに存在できる。この実施形態において、R₁はNR₉、O、またはSを介してQに結合する。従って、遊離電子対部分は、好ましくはエステル結合の加水分解にともなう副生成物である3～6員環、好ましくは5員環を生成し得るので、Qは隣接基関与によりプロドラッグ結合の加水分解に寄与する。

【0031】

3. プロドラッグの加水分解による薬物の生成

本発明のプロドラッグ化合物は、血漿中において加水分解による半減期が、排除による半減期より短くなるように設計される。

【0032】

該化合物に含まれる結合は、治療される哺乳動物の血漿中において、親化合物（すなわち、アミノまたはヒドロキシルを含む生物学的に活性な化合物）が排除される前に十分な量で放出されることを可能にするような、十分に速い加水分解速度を有する。本発明のいくつかの好ましい化合物（すなわち、(n)が1のもの）は、血漿中での加水分解による半減期が約5分～約12時間の範囲にある。好ましくは、該組成物は、血漿中での加水分解による半減期が約0.5～約8時間の範囲、

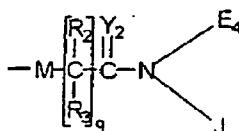
もっとも好ましくは約1~約6時間の範囲にある。

【0033】

C. 実質的に非抗原性のポリマー

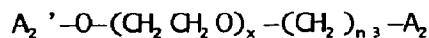
上述のように、R₁は好ましくは実質的に非抗原性のポリマー残基である。本発明の好適な態様においては、R₁はさらに、水素、CO₂H、C₁₋₆アルキル部分、カルボキシアルキル、ジアルキルアシルウレアアルキルであり得るキャッピング基A、またはビス-系を形成する以下の式(V)：

(V)



(式中、全ての可変記号は上記にて定義したものと同一である)

の化合物を含む。そのようなポリマーの好適な具体例としては、ポリエチレンリコールなどのポリアルキレンオキシドが挙げられる。PEGおよびその誘導体の一般式は、すなわち次式：



であって、式中、(x)はポリマー鎖における重合度（すなわち約10~約2,300）または反復単位数を示し、これは該ポリマーの分子量に依存するものであり、また(n)はゼロまたは正の整数であり、(A₂)は本明細書に定義したキャッピング基（すなわち、アミノ、カルボキシ、ハロ、C₁₋₆アルキルまたはその他の活性化基）であり、また(A₂')は(A₂)または他の(A₂)部分と同一である。また分枝PEG誘導体であるポリプロピレンリコールも有用であり、例としては、共通に譲渡された米国特許第5,643,575号の「star-PEG's」、そしてShearwater Polymers, Inc.のカタログ「Polyethylene Glycol Derivatives 1997-1998」に記載されたものなどの多枝PEG'sが挙げられる。上記の各々の開示は、参照により本明細書に組み入れられる。本明細書におけるM、XまたはQによる結合に付加できるように、水溶性ポリマーを官能基化することができることは理解されるだろう。例えば、本

発明の組成物のPEG部分は、以下の非限定的な化合物のうちの1つであり得る：

$-C(=Y)-(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2O)_x-A_2$ 、 $-C(=Y)-Y-(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2O)_x-A_2$ 、 およ

び

$-C(=Y)-NR_6-(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2O)_x-A_2$

(式中、YはOまたはS、ならびにA₂、R₆、(n3)および(x)は上記にて定義した通りである)。

【0034】

本発明の大部分の態様においては、ジ-置換ポリマーコンジュゲートを所望する場合には、ビス-活性化ポリエチレングリコールが好ましい。あるいは、モノ-置換ポリマーを所望する場合には、ポリエチレングリコール(PEG's)、例えばモノ-メチル-末端化ポリエチレングリコール(mPEG's)などのモノ-活性化C₁₋₄アルキル末端化PAO'sが好ましい。

【0035】

所望の加水分解性結合を生じさせるために、PEG酸またはPEG二酸などの一酸または二酸活性化ポリマーを、モノ-またはジ-PEGアミンおよびモノ-またはジ-PEGジオールと同様に用いることができる。適当なPAO酸は、まずmPEG-OHをエチルエステルに変換し、次いでけん化することによって合成できる。Gehrhardt,Hら, Polymer Bulletin 18: 487 (1987) およびVeronese,F.M.ら, J. Controlled Release 10; 145 (1989)も参照されたい。あるいは、PAO酸はmPEG-OHをセプチルエステルに変換し、次いで酸分解を行うことにより合成できる。例えば、共通に譲渡された米国特許第5,605,976号を参照されたい。上記の各々の開示は、本明細書に参照により組み入れられる。

【0036】

PAO'sおよびPEG'sは平均分子量数が実質的に様々な値であり得るが、通常約2,000～約100,000の範囲のポリマーが、本発明の目的に対して選択される。約5,000～約50,000の分子量が好ましく、さらに20,000～約40,000が特に好ましい。プロドラッグに含めるために選択される前記ポリマーの平均分子量数は、リンカーが加水分解される前に該プロドラッグが十分に循環する程度に十分でなければならない。上記範囲内において、少なくとも20,000という分子量範囲のポリマーが

化学療法用成分および有機部分として好ましい。ある種のタンパク質、酵素などのようないくつかの求核剤の場合、そのポリマー残基の平均分子量数は約2,000～約20,000の範囲であり得る。

【0037】

本明細書中に包含されるポリマー物質は、好ましくは室温で水溶性である。そのようなポリマーを非限定的に挙げると、ポリエチレングリコール(PEG)またはポリプロピレングリコール等のポリアルキレンオキシドホモポリマー、ポリオキシエチレン化ポリオール、そのコポリマーおよびそのブロックコポリマー（ただし該ブロックコポリマーの水溶性が維持されているもの）がある。

【0038】

PAOベースのポリマーに代わるものとして、デキストラン、ポリビニルアルコール、炭水化物ベースのポリマー、ヒドロキシプロピルメタクリルアミド(HPMA)、およびそのコポリマーなどの実質上非抗原性の物質などを、PEG等のPAO'sに対して本明細書中で記載されるのと同じタイプの活性化を用いる場合には使用することができる。当業者であれば、上に挙げたものは単なる例示であって、本明細書に記載の特質を有するポリマー物質の全てが意図されることを理解するであろう。本発明の意図するところとして、「有効に非抗原性である」および「実質的に非抗原性の」は、実質的に非毒性であり、かつ哺乳動物において感知される程の免疫応答を誘導しないものとして当技術分野で認知されている全てのポリマー物質を包含することは当然理解されよう。

【0039】

ポリプロピレングリコール酸等のような前述した他のポリアルキレンオキシド誘導体だけでなく、その他の二官能基性結合基も意図されることは、上記から明らかであろう。

【0040】

D. プロドラッグ候補物質

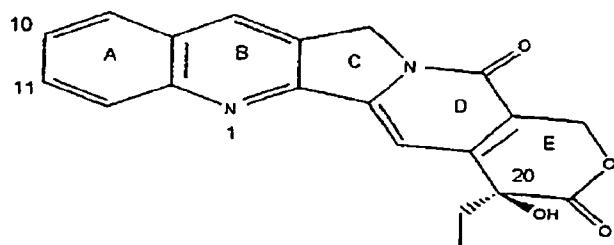
1. ヒドロキシル基含有化合物の残基

a. カンプトテシンおよび関連トポイソメラーゼIインヒビター

カンプトテシンは、中国固有種のカンプトテカ・アクミナータ(Camptotheca a

ccuminata)樹木およびインド固有種のノタボディテス・フォエチダ(*nothapodytes foetida*)樹木により産生される、水不溶性の細胞傷害性アルカロイドである。カンプトテシンおよび関連化合物および類似体は、潜在的な抗癌剤または抗腫瘍剤であることも知られており、それらは *in vitro* および *in vivo* でその活性を示すことが明らかにされている。カンプトテシンおよび関連化合物は、本発明のプロドラッグへ変換するための候補物質でもある。カンプトテシンおよび特定の関連類似体は以下の構造を共有している。

【0041】



このコア構造から、いくつかの既知の類似体が調製された。例えば、10位もしくは11位のいずれかまたは両方において、A環はOHで置換され得る。A環は9位においても直鎖または分枝 C_{1-3} アルキルもしくは C_{1-17} アルコキシで置換され得る（これらの置換基はヘテロ原子、すなわちOまたはSによって前記環に結合される場合がある）。B環は7位において、直鎖または分枝した、 C_{1-3} アルキルもしくは置換アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フェニルアルキルなど、またアルキルカルバメート、アルキルカルバジド、フェニルヒドラジン誘導体、アミノ、アミノアルキル、アラルキル等で置換され得る。その他の置換がC、DおよびE環で起こり得る。例としては米国特許第5,004,758号、第4,943,579号、米国再発行特許第32,518号を参照されたい。これらの内容は参考により本明細書に組み入れられる。このような誘導体は、過度の実験をすることなく公知の合成技術を用いて生成され得る。本発明に用いるための好適なカプトテシン誘導体としては、本明細書中に記載するポリマー輸送系の活性化形態と直接反応し得るか、または例えばイミノ二酢酸等の結合成分中間体であって後にPEG等のポリマーに結合されるものに対して反応し得る、20-OHもしくは別のOH部分を含んで

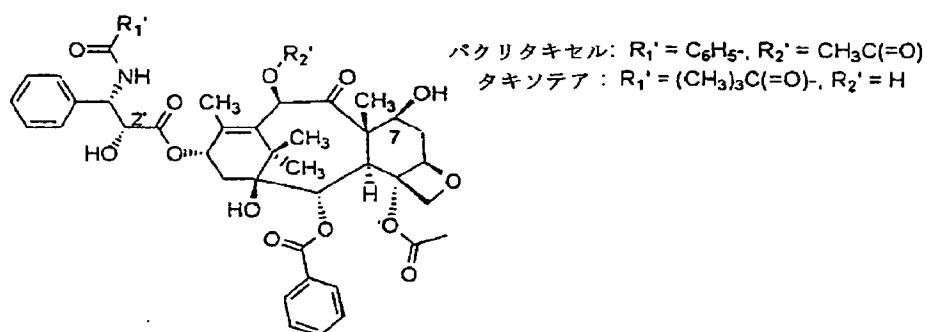
なるものが含まれる。本明細書でのカンプトテシン類似体への言及は、例示を目的としてなされるものであって限定するものではない。

【0042】

b. タキサンおよびパクリタキセル誘導体

本発明のプロドラッグ組成物に含まれる化合物の1クラスは、タキサンである。本発明の意図するところとして、用語「タキサン」はテルペンのタキサン族内の全ての化合物を含む。従って、タキソール（パクリタキセル）、3'-置換tert-ブトキシカルボニル-アミン誘導体（タキソテア）等、ならびにその他の類似体であって標準的な有機化学的手法を用いて容易に合成されるか、またはSt. Louis, MissouriのSigma Chemical等の商業的供給者から入手できるものは、本発明の範囲内である。代表的なタキサンを以下に示す。

【0043】

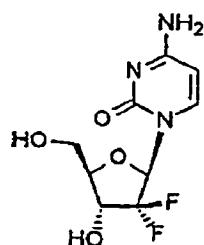


これらの誘導体は効果的な抗癌剤であることが見出されている。多くの研究により該薬剤はいくつかの悪性腫瘍に対する活性を有することを示している。現在のところ、特にそれらの供給不足、低い水溶性および過敏性反応を引き起こす傾向のために、それらの使用は厳しく制限されている。共通に譲渡された米国特許第5,622,986号および第5,547,981号に開示された7-アリルカルバメートおよび7-カルバゼートを含むその他のタキサンも、本発明のプロドラッグに含有させることができることは理解されよう。前述の米国特許の内容は、参照により本明細書に組み入れられる。該タキサンに対する唯一の限定は、例えば2位において、ヒドロキシルベースの置換反応を受けることが可能でなくてはならないことである。しかしながら、パクリタキセルが好適なタキサンである。

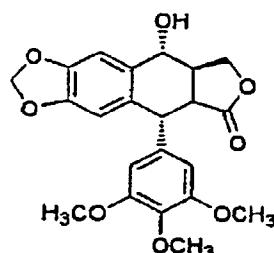
【0044】

c. さらなる生物活性成分

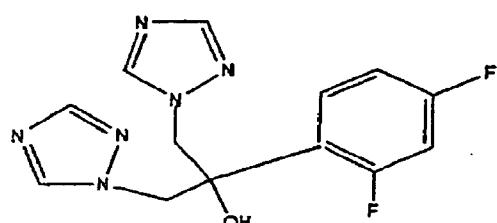
前出の分子の他に、本発明のプロドラッグ製剤は多くの他の化合物を用いて製造され得る。例えば、ビス-PEGコンジュゲート等の生物活性化合物は、例えば次のゲンシタビン：



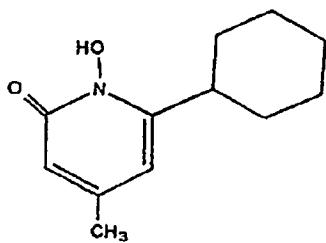
またはポドフィロトキシン：



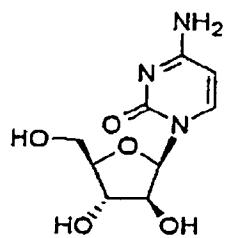
またはトリアゾールベースの抗菌剤、例えばフルコナゾール：



もしくはシクロピロクス：



もしくはAra-C:



等の化合物から誘導された。

【0045】

本発明のポリマーに基づくプロドラッグは、水不溶性化合物を送達するために特に良く適しているが、プロドラッグ剤形のために選択される親化合物は、実質的に水不溶性である必要はない。その他の有用な親化合物としては、例えば、ある種の低分子量の生物活性タンパク質、酵素およびペプチド（ペプチドグリカンを含む）、ならびに他の抗腫瘍剤、心血管剤（例えばフォルスコリン）、抗新生物剤（例えばコンブレタスタチン（combretastatin）、ビンプラスチン、ドキソルビシン、メイタンシン等）、抗感染剤（例えばバンコマイシン、エリスロマイシン等）、抗真菌剤（ニスタチン、アンホテラシンB、トリアゾール、パブロカンシン（papulocandin）、ニューモカンシン（pneumocandin）、エチノカンシン（echinocandin）、ポリオキシン（polyoxin）、ニッコマイシン（nikkomycin）、プラジミシン（pradimicin）、ベナノミシン（benanomicin）等；「Antibiotics That Inhibit Fungal Cell Wall Development」Annu. Rev. Microbiol. 1994, 48:471-97を参照のこと。この内容は参考により本明細書に組み入れられる。）、抗不安剤、胃腸剤、中枢神経系活性化剤、鎮痛剤、排卵誘発剤または避妊剤、抗炎症剤、ステロイド剤、抗尿毒症剤、心血管剤、血管拡張剤、血管収縮剤等が挙げられる。

【0046】

上記は本発明のプロドラッグのために適した生物活性成分の例示である。これらの生物活性物質としては、特に記載しないが適当なエステル生成基、すなわちヒドロキシル部分を有するものも意図され、本発明の範囲に含まれることは理解されよう。また本発明のプロドラッグコンジュゲートは、1等量の薬剤およびポリマーだけでなく *in vivo* での生物活性に影響を及ぼさない成分をも含む少量の化合物を含み得ることは理解されよう。例えば、いくつかの例においては、単一の結合点を含む薬剤分子と二酸との反応にも関わらず、該反応条件はポリマー当たり2当量の薬剤を有するプロドラッグを定量的な量で与えない。カルボジイミドを用いる場合には、アシル尿素などの反応物の副生成物が時には形成され得る。

【0047】

2. アミン含有化合物の残基

本発明のいくつかの態様では、Bはアミン含有化合物の残基であり、その適当な化合物を非限定的に挙げると、有機化合物、酵素、タンパク質、ポリペプチド等の残基がある。有機化合物としては、限定するものではないが、例えばアントラサイクリン化合物（ダウノルビシン、ドキソルビシンを含む）、D-アミノアミンマスター、メルファラン、Ara-C（シトシンアラビノシド）および関連代謝拮抗化合物（例えばゲンシタビン等）等の成分が挙げられる。あるいは、Bはアミン含有心血管剤、抗新生物剤、抗感染剤、抗真菌剤（例えばニスタチンおよびアンホテラシンB）、抗不安剤、胃腸剤、中枢神経系活性化剤、鎮痛剤、排卵誘発剤、避妊剤、抗炎症剤、ステロイド剤、抗尿毒症剤、血管拡張剤、血管収縮剤等の残基であり得る。

【0048】

本発明の好適な態様においては、アミノ含有化合物は、動物（例えばヒトを含む哺乳動物）の、治療することが望まれる病態に対する該治療において、医薬的使用または診断的使用のために適している生物活性化合物である。上記に挙げたものは例示であって改変され得る前記化合物に限定しないことが意図される。当業者であれば、その他の同様の化合物も、過度な実験を行うことなく同様に改変され得ることを理解するであろう。それらの生物活性物質として、特に記載しな

いが適當なアミノ基を有するものも意図され、本発明の範囲に含まれることは理解されよう。

【0049】

本発明において含めるために適したアミノ含有分子のタイプに対する唯一の限
定は、担体部分と反応および結合し得る少なくとも1つの（第一級または第二級
）アミン含有位が利用可能であること、さらにプロドラッグ系が親化合物を放出
および再生した後に生物活性を実質的に喪失しないことである。

【0050】

本発明のプロドラッグ組成物中に組み入れるのに適した親化合物は、それ自体
は結合した組成物からの加水分解による放出の後に活性を有しない物質／化合物
であるが、さらに化学的処理／反応を受けた後には活性を有するようになるもの
であってもよいことが注目される。例えば、二重プロドラッグ輸送系により血流
まで送達される抗癌剤は、癌または腫瘍細胞に侵入するまでは不活性なままであ
り、その上で癌または腫瘍細胞の化学作用、例えば該細胞に特有の酵素反応によ
って、活性化されてもよい。

【0051】

E. ポリマー性プロドラッグ輸送系の合成

本発明のプロドラッグは少なくとも2つの一般的な様式で製造することができる。第一の方法を、図1a（対称分枝）および1b（非対称分枝）に図式的に示すが
、ポリマー残基は分枝基に結合され、その後その生物活性成分または薬剤（例え
ばDrug-OH、Drug-NH₂）がポリマー末端分枝に結合される。第二の方法では、生
物活性成分または薬剤（例えばDrug-OH、Drug-NH₂）が分枝基に結合され、その
後、得られた中間体がポリマー残基に結合される。図1aおよび2aは対称分枝を用
いる方法を図式的に示している。非対称分枝を用いる方法は、図1bおよび2bに図
示されている。

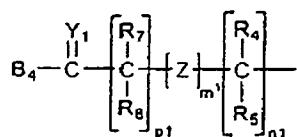
【0052】

1. 第一の方法

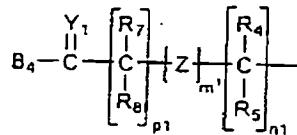
第一の方法に従うと、分枝アミン含有基が、保護された形状(IX)



(式中、E₄およびJは上記で定義された通りであり、B₃は切断され得るかまたは反転し得る保護基である)で提供される。化学式(IX)の化合物の例として、tBocアスパラギン酸が挙げられる。この目的のために有用である好適な保護基は、当業者に知られた多様な有機成分のいずれかであり得、限定するものではないが、t-Boc(tert-ブチルオキシカルボニル)、Cbz(カルボベンジルオキシ)、およびTRO C(トリクロロエトキシカルボニル)が含まれる。図1aには、化合物(IXa)が、Jを



として、そしてE₄を



(式中、B₄はOHであり、他の全ての可変記号は上記の定義通りである)

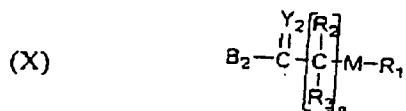
として示されている。

【0053】

保護基は、(IXa)を、トリフルオロ酢酸(TFA)またはその他のハロゲン化酢酸、HCl、硫酸等の強酸で処理することにより、または触媒性ハロゲン化を行うことにより除去される。その結果得られる保護されていないアミン末端基(IXb1)



を、続いて、活性化された化学式(X)のポリマー



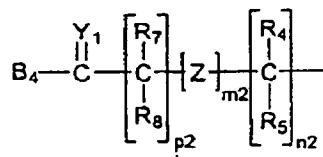
(式中、M、(q)およびR₁₋₃は上記の定義通りであり、Y₂はOまたはSであり、B₂は保護されていないアミンと反応し得る脱離基 (p-ニトロフェニルカーボネートまたはスクシンイミジルカーボネートなどの活性化されたカーボネート成分、チアゾリジンチオンまたは他の当技術分野で認識される活性基等) である) と反応させ、(IXc)を得る。最終合成工程において、反応し得るOHまたはNH₂基を有する生物学的に活性な成分を(IXc)と反応させ、ポリマー輸送形態(IXd)を形成させる。

【0054】

B成分(Drug-OHまたはDrug-NH₂等)の結合は、好ましくはカップリング試薬の存在下で行う。限定するものではない好適なカップリング試薬を列挙すると、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、好適なジアルキルカルボジイミドのいずれか、2-ハロ-1-アルキル-ピリジニウムハロゲン化物、(Mukaiyama試薬)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)、プロパンホスホン酸環状無水物(PPACA)およびフェニルジクロロリン酸等が挙げられ、これらはSigma-Aldrich Chemical等の市販のものから入手可能であるかまたは公知の技術により合成される。

【0055】

図1bは、非対称の分枝が用いられたこと、すなわちJは図1aと同様であるがEが



[式中、(m2)、(n2)および(p2)の少なくとも1つが、それぞれ(m1)、(n1)および(p1)と同じではない]

であることを除いては同様である反応スキームを示す。図1aおよび図1bには示されていないが、反応し得るNH₂基を有する生物学的に活性な成分（タンパク質や酵素等）の結合についての反応スキームは、同様の方法で進行する。図1aおよび図1bの図式に示された全ての可変記号は、本明細書において以前に定義されたものと同じである。

【0056】

好ましくは、置換基を、不活性溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、DMFまたはこれらの混合物等）中で反応させる。また好ましくは、反応を、生成されるいずれの酸も中和するために塩基（ジメチルアミノピリジン、ジイソブロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン等）の存在下で、かつ0°C～約22°C（室温）までの温度で行う。

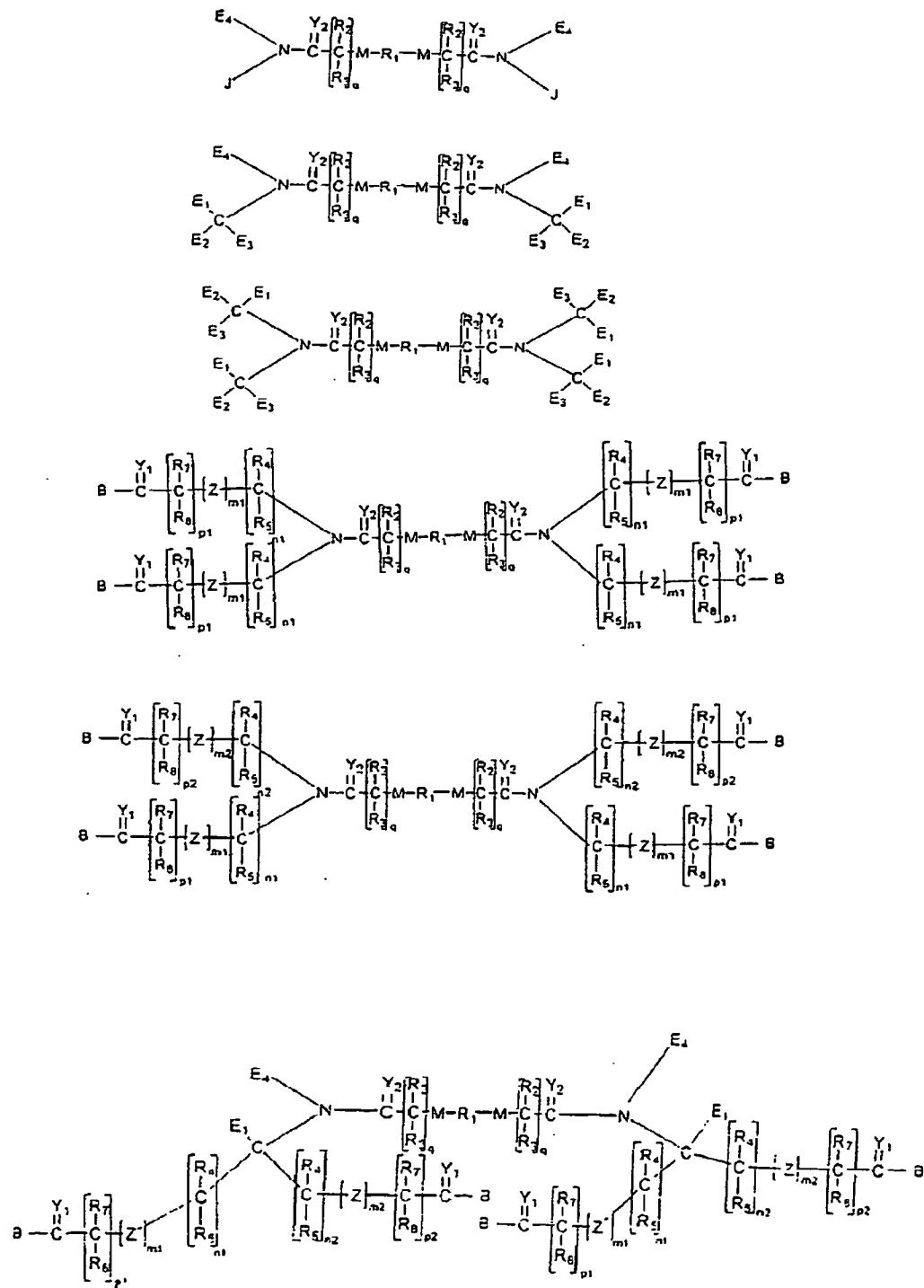
【0057】

2. 第二の方法

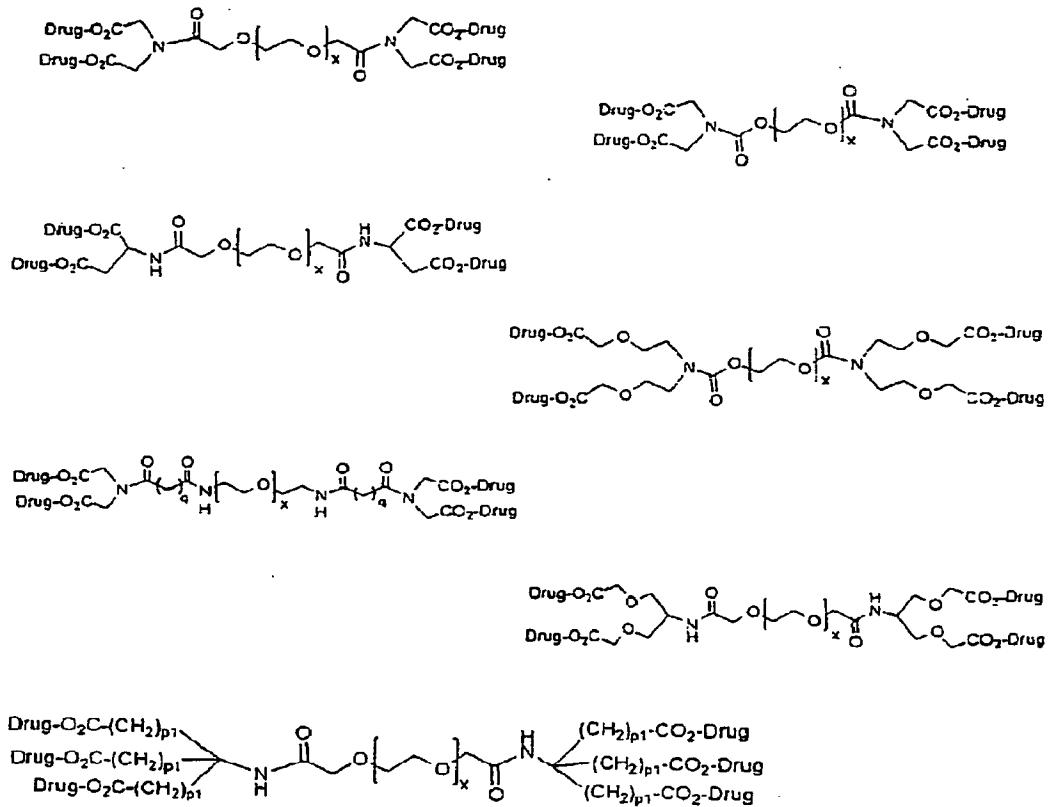
図2aおよび図2bに記載された第二の方法に議題を転じるが、ここでは、JおよびB₄については第一の方法で使用されたものと同じ成分を用いる別の合成方法を示す。この実施形態においては、保護された中間体(IX)が、脱保護される前にB成分(示されているDrug-OHまたはDrug-NH₂等)と反応する。これにより、結合可能なエステルを含有する成分(XI)が形成され、続いて該成分を、(XIa)を与える脱保護および上記第一の方法Aにおけるポリマーコンジュゲート形成工程に付し、ポリマー輸送形態(IXd)を形成させる。図2aは、対称な末端分枝コンジュゲートの形成を示し、一方図2bは、非対称な末端分枝コンジュゲートの形成を示す。アミン含有プロドラッグもまた、同様の方法で作製できる。

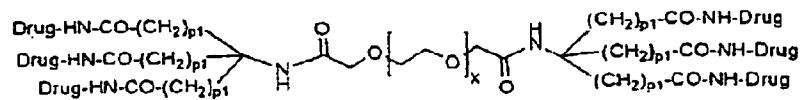
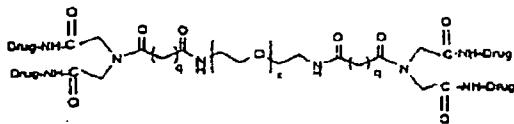
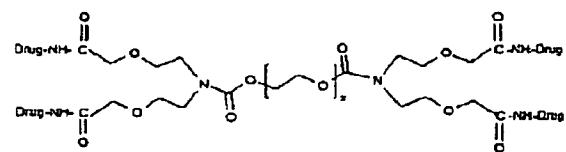
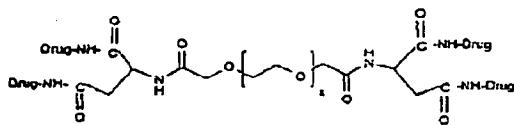
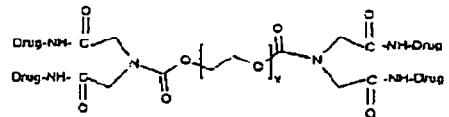
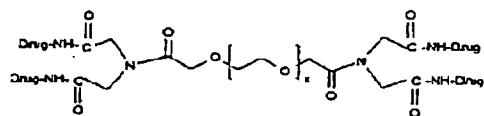
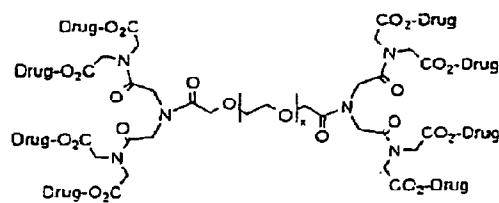
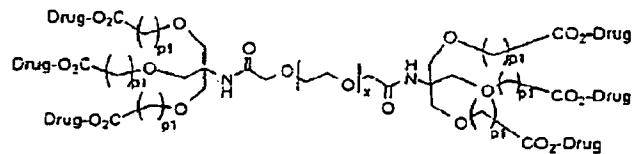
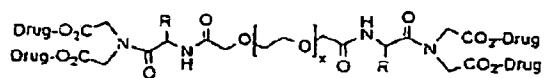
【0058】

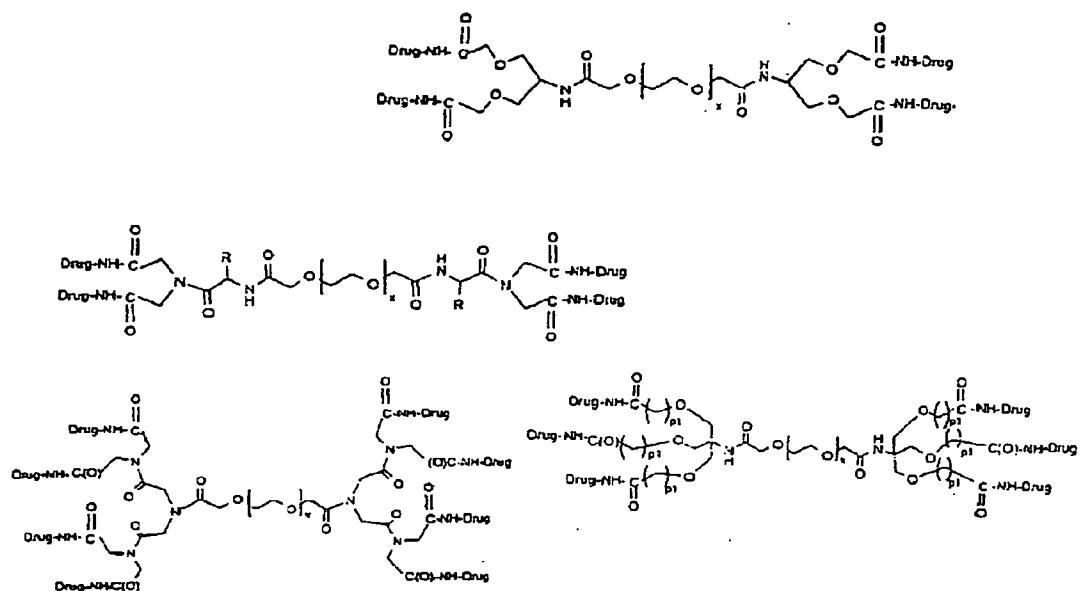
選択された合成法に関係なく、本明細書に記載された合成方法によって得られる好ましい化合物のいくつかの例には、



(式中、全ての可変記号は以前に定義されたものと同じである)
が含まれる。さらに、本発明の好ましい実施形態に従って調製されるいくつかの化合物の例には、







(式中、 ∞ は重合度を示し、「Drug」はヒドロキシルまたはアミンを含有する生物学的に活性な化合物の残基を示し、該残基は生物学的に活性な成分と分枝ポリマーとの結合をもたらす置換反応を経たものである)
が含まれる。

【0059】

G. 治療方法

本発明の別の態様は、哺乳動物における多様な医学的状況に対する治療方法を提供する。本方法には、かかる治療を要する哺乳動物に対して、カンプトテシン-20-PEGエステル等の本明細書の記載通りに調製されたプロドラッグを、有効量で投与することを含む。該組成物は特に、哺乳動物における、腫瘍性疾患の治療、全身腫瘍組織量の減少、腫瘍の転移防止、および腫瘍再発防止/腫瘍増殖防止に関して有用である。

【0060】

投与されるプロドラッグの量は、プロドラッグ内部に含まれる親分子に依存するであろう。一般に、治療方法において使用されるプロドラッグの量は、哺乳動物において所望の治療結果を効果的に達成する量である。当然、多様なプロドラッグ化合物の用量は、親化合物、*in vivo*での加水分解速度、ポリマーの分子量等に依存して、いくらかは変動するであろう。しかしながら、一般に、プロドラ

ッゲであるタキサン(taxane)は、タキサン成分の量に基づいて、1日あたり約5～約500mg/m²の範囲にある量で投与される。カンプトテシンプロドラッグもまた、1日あたり約5～約500mg/m²の範囲にある量で投与される。前述の範囲は例示的なものであり、当業者は臨床上の経験と治療の効果に基づいて、選択したプロドラッグに最適な投与量を決定するであろう。実際の投与量は、過度の実験を行うことなく当業者には明白となるであろう。

【0061】

本発明のプロドラッグは、哺乳動物への投与のための、1以上の好適な医薬組成物中に含まれ得る。医薬組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル等の剤形を取ることができ、当技術分野で公知の方法に従って調製し得る。かかる組成物の投与が、当業者の必要に応じて経口および/または非経口経路によるものとなり得ることもまた予測される。例えば、公知であるいずれかの方法(静脈内、筋内、皮下注射等)により組成物を注射または遊出するための担体媒体として、組成物の溶液および/または懸濁液が利用され得る。

【0062】

かかる投与はまた、体内空間または体腔への注入により、並びに吸入および/または鼻腔内経路によりなされ得る。しかしながら、本発明の好ましい態様においては、プロドラッグはそれを必要とする哺乳動物に非経口経路で投与される。

【0063】

H. 実施例

以下の実施例は、本発明が更に理解されるように供されているが、どんな形であれ本発明の有効範囲を限定することを意味するものではない。

【0064】

実施例1

化合物2：N-t-Boc-イミノジ酢酸

水(50ml)中の、イミノジ酢酸(化合物1, 2g, 15.03mmol)、ジ-t-ブチルジカルボネート(3.9g, 18.0mmol)、および水酸化ナトリウム(0.721g, 18.0mmol)の混合物を室温で18時間にわたって攪拌した。反応溶液を20mlの塩化メチレン(CH₂Cl₂)で洗浄し、続いて6N HClを用いてpHを2.5に調整した。この結果得られた混合物

を、酢酸エチルで抽出し(2×300ml)、プールした有機層を無水硫酸マグネシウム($MgSO_4$)で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、1.0g(29%)の化合物2を得た。

【0065】

1H NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (s, 9H), 3.88 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 13.69 (bs, 2H). ^{13}C NMR (67.80 MHz, DMSO- d_6) δ 27.84, 49.12, 49.64, 79.59, 154.79, 171.20.

実施例2

化合物4：カンプトテシン(3)と化合物2とのカップリング

無水CH₂Cl₂(50ml)中の、化合物2(200mg, 0.86mmol)およびカンプトテシン(化合物3, 777mg, 2.2mmol)を冰浴中で30分間にわたって冷却し、その後1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(DIPE, 324mg, 2.4mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP, 272mg, 2.2mmol)を添加した。反応混合物を冰浴中に一晩放置し、徐々に室温まで加温した。溶液を濾過し、水(20ml)および1N HCl(20ml)で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノールを含むCH₂Cl₂)で精製し、432mg(56%)の化合物4を得た。

【0066】

1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, 6H, J = 8.1 Hz), 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.17 (m, 4H), 4.01-4.36 (m, 4H), 5.26 (d, 2H, J = 13.5 Hz), 5.38 (d, 2H, J = 10.1 Hz), 5.41 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 5.24 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 13.5 Hz), 7.37 (s, 2H), 7.62 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 7.79 (q, 2H, J = 8.1 Hz), 7.90 (m, 2H), 8.19 (m, 2H), 8.35 (d, 2H, J = 10.8 Hz).
 ^{13}C NMR (67.80 MHz, CDCl₃) δ 7.59, 22.20, 23.37, 25.35, 28.07, 31.57, 31.75, 49.37, 49.56, 49.97, 64.38, 66.94, 74.94, 76.76, 76.79, 78.82, 81.74, 95.83, 96.69, 119.75, 120.12, 127.86, 128.04, 128.15, 128.36, 129.59, 130.40, 130.60, 130.87, 131.10, 145.65, 145.84, 146.31, 146.40, 148.86, 152.14, 152.30, 154.81, 157.34, 166.83, 167.25, 168.78, 169.07.

実施例3

化合物5：化合物4の脱保護

無水CH₂Cl₂ (5mL) およびトリフルオロ酢酸 (TFA、2.5mL) 中の化合物4 (300mg、0.34mmol) の溶液を室温で3時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、固体をエチルエーテルから再結晶化して、TFA塩として化合物5を258mg (78%) 得た。

【0067】

¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.92 (t, 6H, *J* = 8.1 Hz), 2.16 (q, 4H, *J* = 8.1 Hz), 4.19 (d, 2H, *J* = 16.2 Hz), 4.36 (d, 2H, *J* = 16.2 Hz), 5.26 (s, 4H), 5.54 (s, 4H), 7.22 (s, 2H), 7.71 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.84 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 8.10 (s, 2H), 8.13 (s, 2H), 8.67 (s, 2H). ¹³C NMR (67.80 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.47, 30.08, 38.58, 38.88, 39.19, 39.50, 39.81, 40.12, 40.42, 46.81, 50.19, 66.32, 77.37, 95.13, 118.79, 127.71, 127.92, 128.54, 128.68, 129.69, 130.45, 131.62, 144.65, 146.03, 147.80, 152.21, 156.41, 166.76.

実施例4

化合物7：化合物5のPEG化 (pegylation)

PEG (40kDa) ジカルボン酸 (化合物6、2.0g、0.05mmol) をトルエン中で2時間共沸し、続いて減圧下で溶媒を除去した。無水CH₂Cl₂ (20mL) を残留物に添加し、続いて化合物5 (0.16g、0.20mmol) 、DIPC (25mg、0.20mmol) およびDMAP (25mg、0.20mmol) を添加した。該反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて減圧下で溶媒を除去した。その残留物を2-プロパノールから再結晶化して、白色固体の化合物7を0.8g (69%) 得た。

【0068】

¹³C NMR (67.80 MHz, CDCl₃) δ 7.25, 31.43, 49.35, 49.64, 66.80, 68.66-71.16 (PEG), 76.06, 95.57, 119.96, 127.71, 127.89, 128.13, 129.38, 130.34, 130.89, 145.11, 146.09, 148.54, 151.93, 156.94, 166.89, 170.58.

実施例5

化合物9：化合物1とPEG (40kDa) ジチアゾリジンチオン (化合物8) とのカップリング

PEG (40kDa) ジチアゾリジンチオン (化合物8、1g、0.025mmol) を、無水CH₂C

γ_2 (15mL) 中の化合物1 (14mg、0.11mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA、37 μ L、0.20mmol) の混合物に添加する。該混合物を室温で一晩攪拌する。減圧下で溶媒を除去し、その残留物を2-ブロパノールから再結晶化して化合物9を得る。

【0069】

実施例6化合物9からの化合物7

DIPC (13mg、0.10mmol) を、無水 CH_2Cl_2 (20mL) 中の化合物9 (1.0g、0.025mmol)、DMAP (13mg、0.10mmol) および化合物3 (35mg、0.1mmol) の混合物に添加する。その溶液を室温で一晩攪拌し、続いて減圧下で溶媒を除去する。その残留物を2-ブロパノール (80mL) から再結晶化し、化合物7を得る。

【0070】

実施例7化合物11：N-t-Boc-ジエタノールアミン

クロロホルム (50mL) 中のジ-*t*-ブチル・ジカーボネート (26.46g、0.12mmol) の溶液を、クロロホルム (50mL) 中のジエタノールアミン (化合物10、12.63g、0.12mmol) の溶液に室温でゆっくりと添加した。該反応溶液を室温で1時間攪拌し、続いて水 (30mL) で洗浄して、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、化合物11 (20g、83%)を得た。

【0071】

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 3.41 (bs, 4H), 3.76 (bs, 4H), 4.69 (bs, 2H). ^{13}C NMR (67.80 MHz, CDCl_3) δ 28.30, 52.22, 61.63, 80.13, 156.22.

実施例8化合物12

化合物11 (9.5g、46.34mmol) を無水トルエン (200mL) 中に温めて溶解し、該溶液を-20°Cに冷却して、続いてカリウム*t*-ブトキシド (*t*-ブタノール中1Mの溶液、70mL、70mmol) を添加した。該混合物を-20°Cで5時間攪拌し、続いて-30°Cに冷却した。プロモ酢酸エチル (30.96g、185.35mmol) を該溶液に添加し、

その反応混合物を-15℃で3時間攪拌した。該溶液を水(50mL)で洗浄し、有機層を無水MgSO₄で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し粗生成物を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1:1, v/v)で精製して化合物12を8.2g(48%)得た。

【0072】

¹H NMR(270 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, 6H, J=5.4 Hz), 1.45 (s, 9H), 3.51 (bs, 4H), 3.67 (bs, 4H), 4.08 (s, 4H), 4.21 (q, 4H, J=5.4 Hz). ¹³C NMR(67.80 MHz, CDCl₃) δ 13.95, 28.15, 47.61, 60.49, 68.16, 69.96, 79.42, 155.14, 170.02.

実施例9

化合物13

水(10mL)およびエタノール(100mL)中のNaOH(10g, 250mmol)の溶液を、エタノール(80mL)中の化合物12(8.0g, 21.22mmol)の溶液に添加した。該反応溶液を室温で1.5時間攪拌し、0℃に冷却した。pHを6N HClで2.5に調整した。該混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。クロロホルム(300mL)を残留物に添加し、水(3×50mL)で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物13を5.0g(73%)得た。

【0073】

¹H NMR(270 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 3.51 (bs, 4H), 3.71 (bs, 4H), 4.13 (s, 4H), 9.35 (bs, 2H). ¹³C NMR(67.80 MHz, CDCl₃) δ 28.35, 48.13, 67.97, 70.24, 80.54, 155.93, 173.95.

実施例10

化合物14: 化合物3と化合物13とのカップリング

無水CH₂Cl₂(50mL)中の化合物13(2g, 6.23mmol)、化合物3(5.643g, 16.20mmol)、DMAP(1.979g, 16.20mmol)およびDIPC(2.041g, 16.20mmol)の混合物を、室温で20時間攪拌した。該反応混合物を濾過し、濾液を水(30mL)で洗浄して、無水MgSO₄で乾燥した。該溶液を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲル

カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 2.5% のメタノール) で精製して、淡黄色固体の化合物14を得た (2.45g, 40%)。

【0074】

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, 6H, J = 8.1 Hz), 1.38 (s, 9H), 2.20 (qd, 4H, J = 13.5, 8.1 Hz), 3.47 (bs, 4H), 3.63 (bs, 4H), 4.25 (s, 4H), 5.24 (s, 4H), 5.39 (d, 2H, J = 13.5 Hz), 5.66 (d, 2H, J = 13.5 Hz), 7.19 (s, 2H), 7.65 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 7.80 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.2 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.36 (s, 2H). ^{13}C NMR (67.80 MHz, CDCl_3) δ 7.46, 28.27, 31.70, 47.53, 47.74, 49.83, 67.06, 67.84, 70.37, 76.22, 79.68, 95.76, 120.19, 127.92, 128.07, 128.36, 129.53, 130.55, 131.07, 145.29, 146.30, 148.71, 152.15, 155.25, 157.18, 167.09, 169.36.

実施例 1 1化合物15：化合物14の脱保護

化合物14 (0.74g, 0.75mmol) を CH_2Cl_2 (10mL) およびTFA (5mL) 中に溶解した。該反応溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。その残留物を CH_2Cl_2 - エチルエーテルから再結晶化し、TFA塩として化合物15を 0.6g (100%) 得た。

【0075】

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0.9, 2.1, 3.3, 3.9, 4.4, 5.2, 5.4, 5.6, 7.2, 7.6, 7.8, 7.9, 8.1, 8.4. ^{13}C NMR (67.80 MHz, CDCl_3) δ 7.17, 31.20, 46.85, 49.77, 53.40, 66.43, 67.61, 76.79, 95.46, 119.51, 127.70, 127.94, 128.43, 129.04, 130.36, 131.05, 145.00, 146.23, 148.29, 151.86, 156.87, 166.85, 169.49.

実施例 1 2化合物16：ジ-SC-PEG (40kDa) と化合物15とのカップリング

無水クロロホルム (20mL) 中の化合物15 (79.8mg, 0.09mmol)、ジ-SC-PEG (40kDa、1.0g、0.025mmol) およびDMAP (11.1mg、0.09mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、その残留物を 2-プロパノール (80mL) から再結晶化して、化合物16を 0.92g (92%) 得た。

【0076】

¹³C NMR (67.80 MHz, CDCl₃) δ 7.15, 31.54, 47.68, 49.63, 64.17, 66.73, 67.92, 69.13-71.28 (PEG), 76.16, 95.33, 120.01, 127.57, 127.83, 127.97, 128.39, 129.45, 130.15, 130.71, 145.28, 146.22, 148.70, 152.12, 155.74, 156.94, 166.52, 168.90.

実施例 1 3

化合物17: PEG (40kDa) ジカルボン酸 (化合物6) と化合物15とのカップリング

化合物6 (3g, 0.075mmol) を、90mLのトルエン中で2時間共沸させた。減圧下で溶媒を除去し、その残留物を50mLの無水CH₂Cl₂に溶解した。この溶液に化合物15 (263.5mg, 0.3mmol)、DMAP (45.7mg, 0.38mmol) およびDIPC (37.7mg, 0.30mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。該反応溶液を100mLのCH₂Cl₂で希釈し、1N HCl (2×20mL) と水 (20mL) で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、減圧下で溶媒を除去した。その残留物を2-プロパノール (100mL) から再結晶化して、化合物17を2.44g (80%) 得た。

【0077】

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.01, 2.2, 2.9, 3.2-3.9 (PEG), 4.2, 5.2, 5.3, 5.7, 7.15, 7.65, 7.8, 7.95, 8.2, 8.5. ¹³C NMR (67.80 MHz, CDCl₃) δ 6.91, 31.01, 45.05, 47.50, 49.33, 66.36, 67.21, 67.30-71.16 (PEG), 75.62, 75.72, 77.92, 94.86, 119.31, 119.38, 127.31, 127.53, 127.63, 127.99, 128.85, 129.93, 130.74, 144.61, 145.83, 148.05, 151.54, 156.45, 166.34, 168.47, 168.55, 169.23.

実施例 1 4

化合物20: mPEG (20kDa) チアゾリジンチオン (化合物19) とTRIS (化合物18)

とのカップリング

mPEG (20kDa) チアゾリジンチオン (化合物19、4g, 0.2mmol) を、水 (60mL) 中のトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン (TRIS、化合物18、2.4g, 20mmol) の溶液に添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、続いてCH₂Cl₂ (2×50mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60mL) で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。減圧下で溶媒を除去し、その残留物を2-プロパノールから再結晶化して、化合物20を2.0g (50%) 得た。

【0078】

¹³C NMR (67.80 MHz, CDCl₃) δ 58.33, 60.99, 62.31, 69.91-71.28 (PEG),
170.51.

実施例 15

化合物21

100mLのトルエン中の化合物20 (10g, 2mmol) の溶液を2時間共沸し、35℃に冷却して、続いて10.5mL (10.5mmol) のt-ブタノール中の1.0Mカリウムt-ブトキシドを添加する。該混合物を35℃で1時間攪拌し、続いて3.9g (20mmol) のプロモ酢酸t-ブチルを添加する。該反応混合物を40℃で一晩攪拌し、セライトを通して濾過し、減圧下で溶媒を除去する。その残留物を冷却CH₂Cl₂ - エチルエーテルから再結晶化して、化合物20のエステルを得る。このエステルをCH₂Cl₂ (100mL) およびTFA (50mL) 中に溶解する。その反応溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮する。その残留物をCH₂Cl₂ - エチルエーテルから再結晶化して、化合物21を得る。

【0079】

実施例 16

化合物22：化合物21と化合物3とのカップリング

化合物21 (3g, 0.56mmol) を90mLのトルエン中で2時間共沸する。減圧下で溶媒を除去し、その残留物を60mLの無水CH₂Cl₂ 中に溶解する。この溶液に化合物3 (1.17g, 3.4mmol) 、DMAP (829.6mg, 6.8mmol) およびDIPC (1.37g, 13.6mmol) を添加し、その反応混合物を室温で一晩攪拌する。該反応溶液を100mLのCH₂Cl₂ で希釈し、1N HCl (2x20mL) と水 (20mL) で洗浄する。有機層を無水MgSO₄ で乾燥し、減圧下で溶媒を除去する。その残留物を2-プロパノール (300mL) から再結晶化して化合物22を得る。

【0080】

実施例 17

化合物24：N-t-Boc-L-アスパラギン酸 (化合物23) と化合物3とのカップリング

DIPC (0.72g, 5.8mmol) を、無水CH₂Cl₂ (25mL) 中のN-t-Boc-L-アスパラ

ギン酸(化合物23、1.34g、5.8mmol)、化合物3(2.0g、5.8mmol)、DMAP(0.7g、5.8mmol)の溶液に0℃で添加した。該混合物を一晩かけて室温に温め、続いて1%重炭酸ナトリウム水溶液(4x15mL)と0.1N HCl(2x15mL)で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で乾燥した。該溶液を濃縮して固体として粗生成物を得て、それをメタノール中で再結晶化して化合物24(2.1g、40%)を得た。

¹³C NMR (67.80 MHz, CDCl₃) δ 7.25, 7.47, 27.20, 27.83, 28.12, 31.30, 31.48, 35.66, 49.74, 66.46, 66.83, 80.11, 96.25, 96.57, 119.64, 119.86, 127.79, 127.91, 128.17, 128.36, 129.48, 129.59, 130.40, 130.92, 145.20, 145.84, 146.05, 148.59, 151.89, 152.07, 155.18, 156.84, 156.92, 166.51, 167.22, 169.68, 169.90.

実施例18

化合物25: 化合物24の脱保護

無水CH₂Cl₂(5mL)およびトリフルオロ酢酸(TFA、2.5mL)中の化合物24(500mg、0.56mmol)の溶液を室温で1時間攪拌し、続いてエチルエーテル(40mL)を添加した。その固体を濾過し、エチルエーテルで洗浄して化合物25(0.4g、75%)を得た。

【0081】

実施例19

化合物26: 化合物6と化合物25とのカップリング

PEG(40kDa)ジカルボン酸(化合物6、1.0g、0.025mmol)をトルエン中で2時間共沸し、続いて減圧下で溶媒を除去した。その残留物に無水CH₂Cl₂(20mL)を添加し、続いて化合物25(94mg、0.10mmol)、DIPC(13mg、0.10mmol)およびDMP(25mg、0.20mmol)を添加した。該反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて減圧下で溶媒を除去した。その残留物を2-プロパノールから再結晶化して、化合物7を白色固体として0.81g(81%)得た。

【0082】

実施例20

化合物28

無水CH₂Cl₂(80mL)中の化合物6(5g、0.125mmol)、L-アスパラギン酸ジメ

チルエステルHCl (化合物27、98.5mg、0.50mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC、191mg、1.0mmol) およびDMAP (122mg、1.0mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、その残留物を2-プロパノールから再結晶化して、化合物28を4.2g (84%) 得た。

【0083】

¹³C NMR (67.80 MHz, CDCl₃) δ 35.08, 47.08, 51.00, 51.72, 62.00-71.25 (PEG), 168.87, 169.85, 170.01.

実施例21

化合物29

化合物28 (3.8g、0.094mmol) および水酸化リチウム (24mg、0.57mmol) を水 (20mL) 中で6時間攪拌し、続いて1N HClで酸性化してpHを3に調整した。該生成物をCH₂Cl₂に抽出して、冷却CH₂Cl₂-エーテルで再結晶化して化合物29を3.5g (92%) 得た。

【0084】

¹³C NMR (67.80 MHz, CDCl₃) δ 34.96, 46.80, 67.64-70.72 (PEG), 168.74, 170.35, 170.61.

実施例22

化合物31

無水CH₂Cl₂ (20mL) 中の化合物29 (1.0g、0.025mmol)、パクリタキセル (化合物30、170mg、0.20mmol)、EDC (76mg、0.4mmol) およびDMAP (76mg、0.6mmol) の混合物を室温で16時間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、その残留物を2-プロパノールから再結晶化して、化合物31を0.95g (95%) 得た。

【0085】

¹³C NMR (67.80 MHz, CDCl₃) δ 8.92, 13.75, 13.95, 20.08, 21.34, 21.84, 22.12, 34.75, 35.43, 42.47, 45.33, 47.09, 51.49, 51.64, 57.59, 69.80-71.10 (PEG), 74.26, 74.70, 75.56, 75.80, 77.84, 77.97, 80.31, 83.58, 125.65, 125.82, 126.25, 126.74, 126.84, 127.78, 128.00, 128.18, 128.54, 128.75, 129.45, 131.15, 132.38, 132.54, 132.72, 132.84, 135.59, 136.27, 141.11, 165.79, 165.86, 166.49, 167.59, 167.69, 169.16, 169.26, 169.41, 169.93, 202.70.

実施例 2 3

化合物34

無水CH₂Cl₂ (10mL) 中のt-Boc-β-アラニン (化合物32、200mg、1.06mmol)、2-メルカプト-チアゾリジン (化合物33、252mg、2.12mmol)、EDC (407mg、2.12mmol) およびDMAP (516mg、4.23mmol) の混合物を室温で一晩攪拌する。その反応混合物を40mLのCH₂Cl₂で希釈し、1% NaHCO (25mL) で2回、1N HClで2回洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去して化合物34を得る。

【0086】

実施例 2 4

化合物36

無水ピリジン (125mL) 中の化合物34 (1.79g、6.17mmol) および化合物35 (4.5g、18.5mmol) の混合物を40°Cで一晩攪拌する。その反応混合物を減圧下で濃縮し、その残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物36を得る。

【0087】

実施例 2 5

化合物37

化合物36 (1g) をTFA (10mL) およびCH₂Cl₂ (10mL) 中に溶解し、該溶液を室温で2時間攪拌する。減圧下で溶媒を除去し、無水エチルエーテルを添加することにより生成物を沈降させ、化合物37をTFA塩として得る。

【0088】

実施例 2 6

化合物38

無水CH₂Cl₂ (20mL) 中の化合物29 (1.0g、0.025mmol)、化合物37 (106mg、0.20mmol)、EDC (76mg、0.4mmol) およびDMAP (76mg、0.6mmol) の混合物を室温で16時間攪拌する。該混合物を減圧下で濃縮し、その残留物を2-プロパノールから再結晶化して化合物38を得る。

【0089】

実施例27化合物39

本実施例において、ゲンシタビン (gemcitabine) のポリマーコンジュゲートを、Ara-C (化合物35) の代わりにゲンシタビンを用いて、実施例24～26の手順を繰り返して行って調製する。

【0090】

実施例28化合物41

PEG 40kDa ジアミン塩酸塩 (5g、0.125mmol) を無水ジクロロメタン (50mL) 中に溶解し、EDC (95mg、0.49mmol) およびDMAP (95mg、0.78mmol) を添加する。該溶液を室温で3時間攪拌する。この溶液にジエチレントリアミンペニンタ酢酸の二無水物 (DADTPA、134 mg、0.38 mmol) を添加し、該混合物を室温で一晩攪拌する。減圧下で溶媒を除去し、その残留物をジクロロメタン／エチルエーテルから再結晶化して化合物40を得る。

【0091】

無水CH₂Cl₂ (20mL) 中の化合物40 (1.0g、0.025mmol)、化合物30 (170mg、0.20mmol) およびDMAP (76mg、0.6mmol) の混合物を室温で16時間攪拌する。該混合物を減圧下で濃縮し、その残留物を2-プロパノールから再結晶化して化合物41を得る。

【0092】

本出願で言及した、種々の出版物、特許、特許出願、公開出願を、参照により本明細書に組み入れる。

【0093】

現時点で本発明の好ましい実施形態と考えられるものを記載してきたが、当業

者であれば、本発明の精神から逸脱することなく変更および改変が可能であることを理解できよう。そのような変更および改変はすべて正当な本発明の範囲内に含まれるものとする。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図1a、1bは本発明の化合物の生成方法を図式により説明する。

【図 2】

図2a、2bは本発明の化合物の生成方法を図式により説明する。

【図 3】

図3は、実施例で合成した化合物を図式により説明する。

【図 4】

図4は、実施例で合成した化合物を図式により説明する。

【図 5】

図5は、実施例で合成した化合物を図式により説明する。

【図 6】

図6は、実施例で合成した化合物を図式により説明する。

【図 7】

図7は、実施例で合成した化合物を図式により説明する。

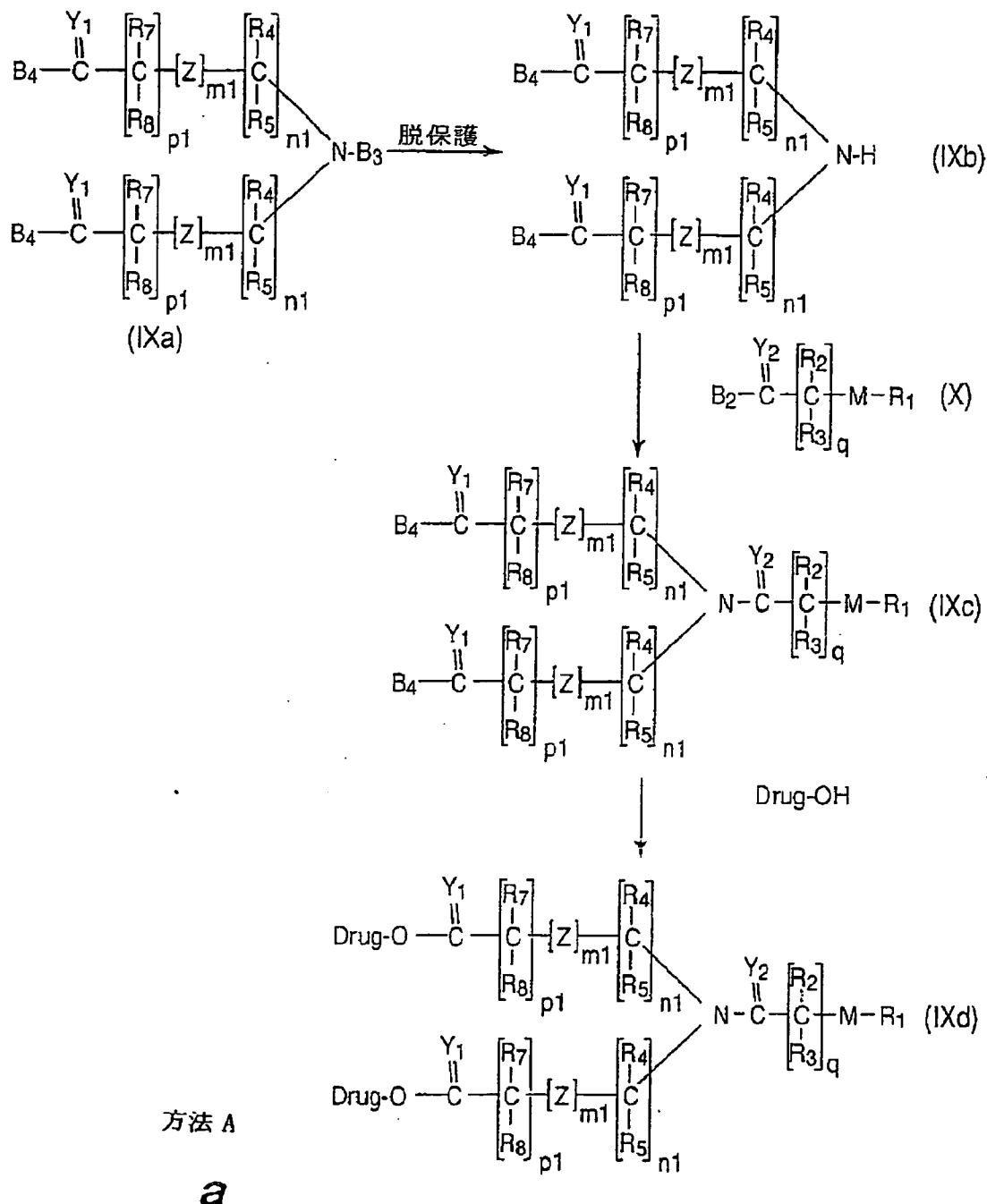
【図 8】

図8は、実施例で合成した化合物を図式により説明する。

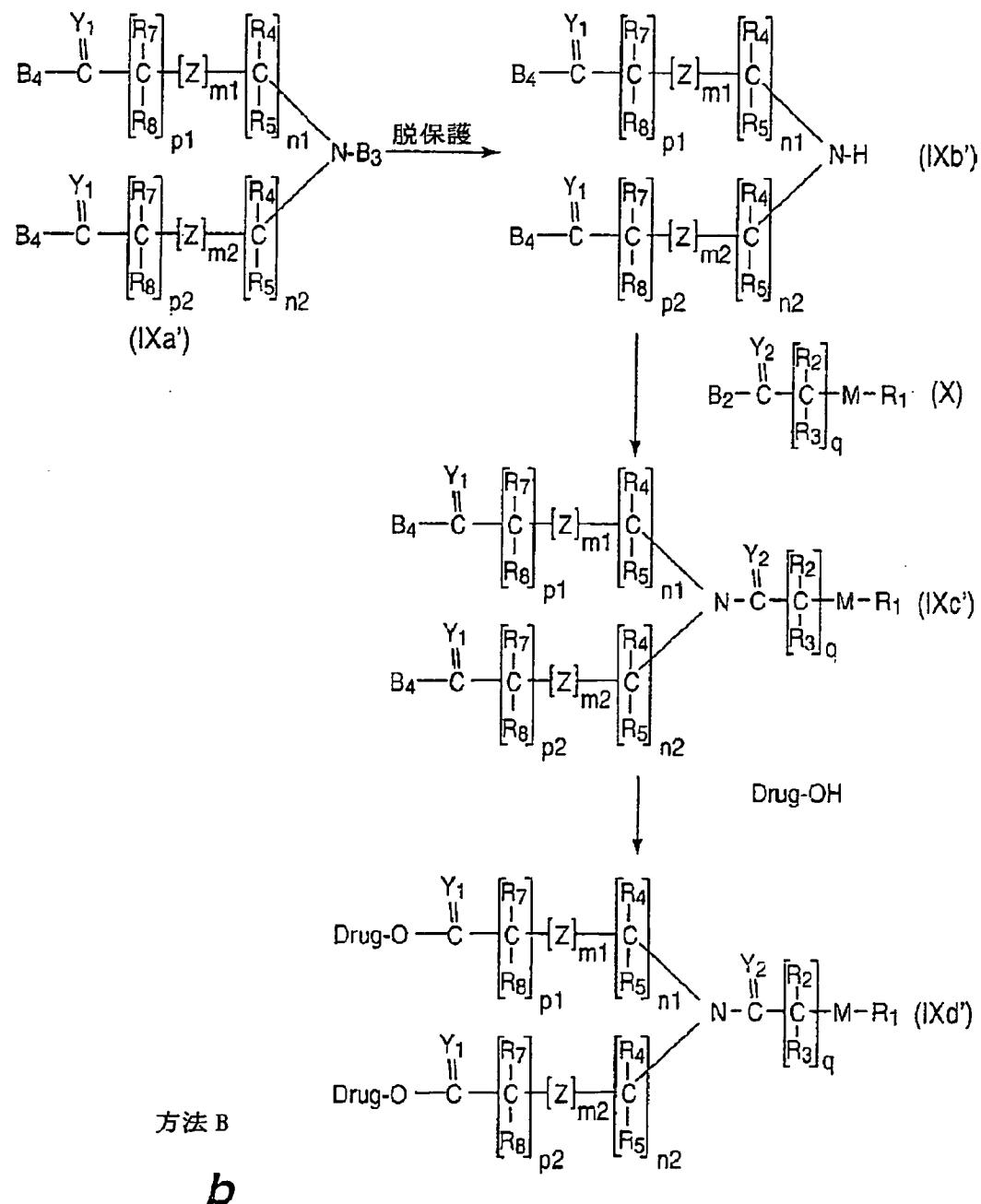
【図 9】

図9は、実施例で合成した化合物を図式により説明する。

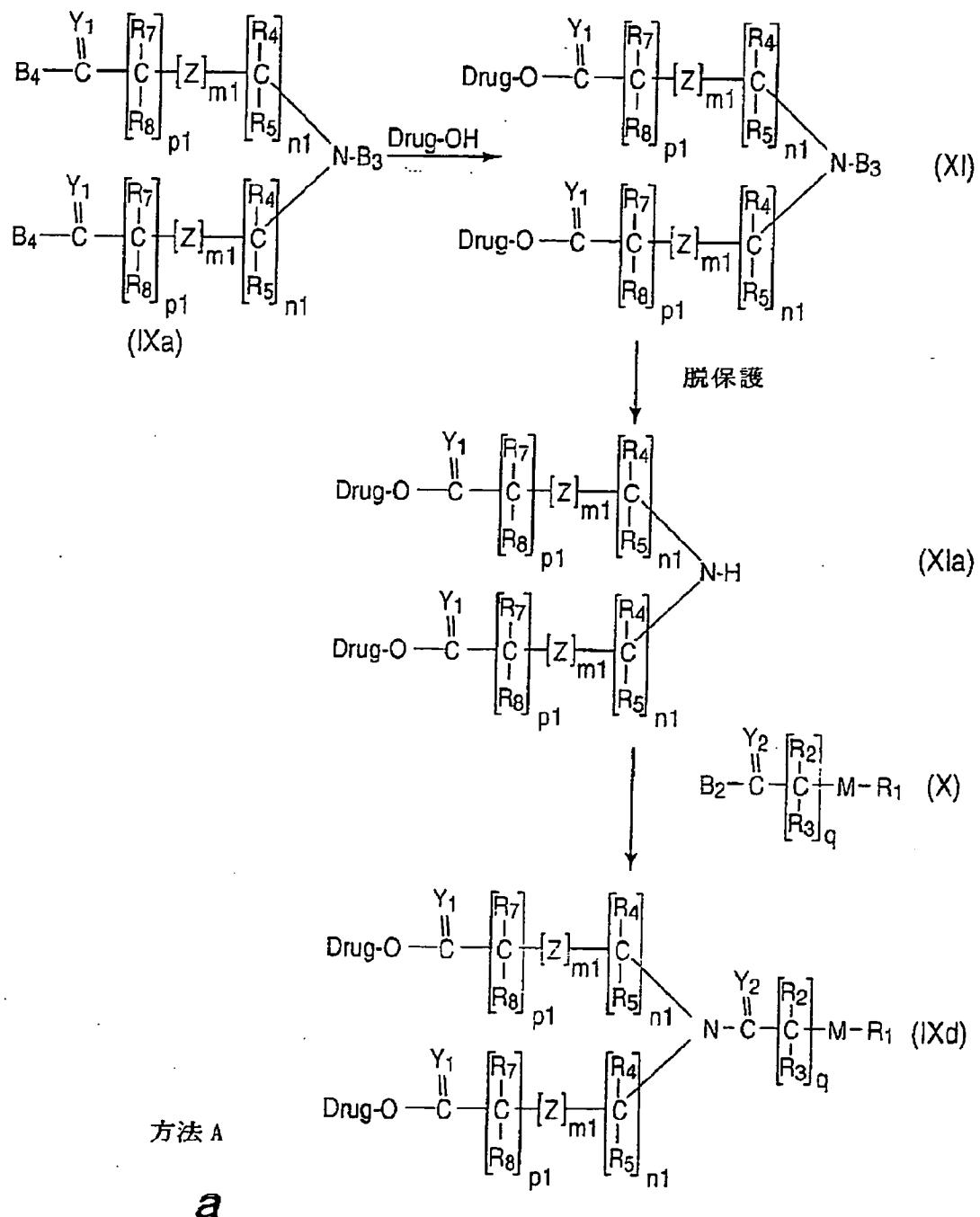
【図1a】



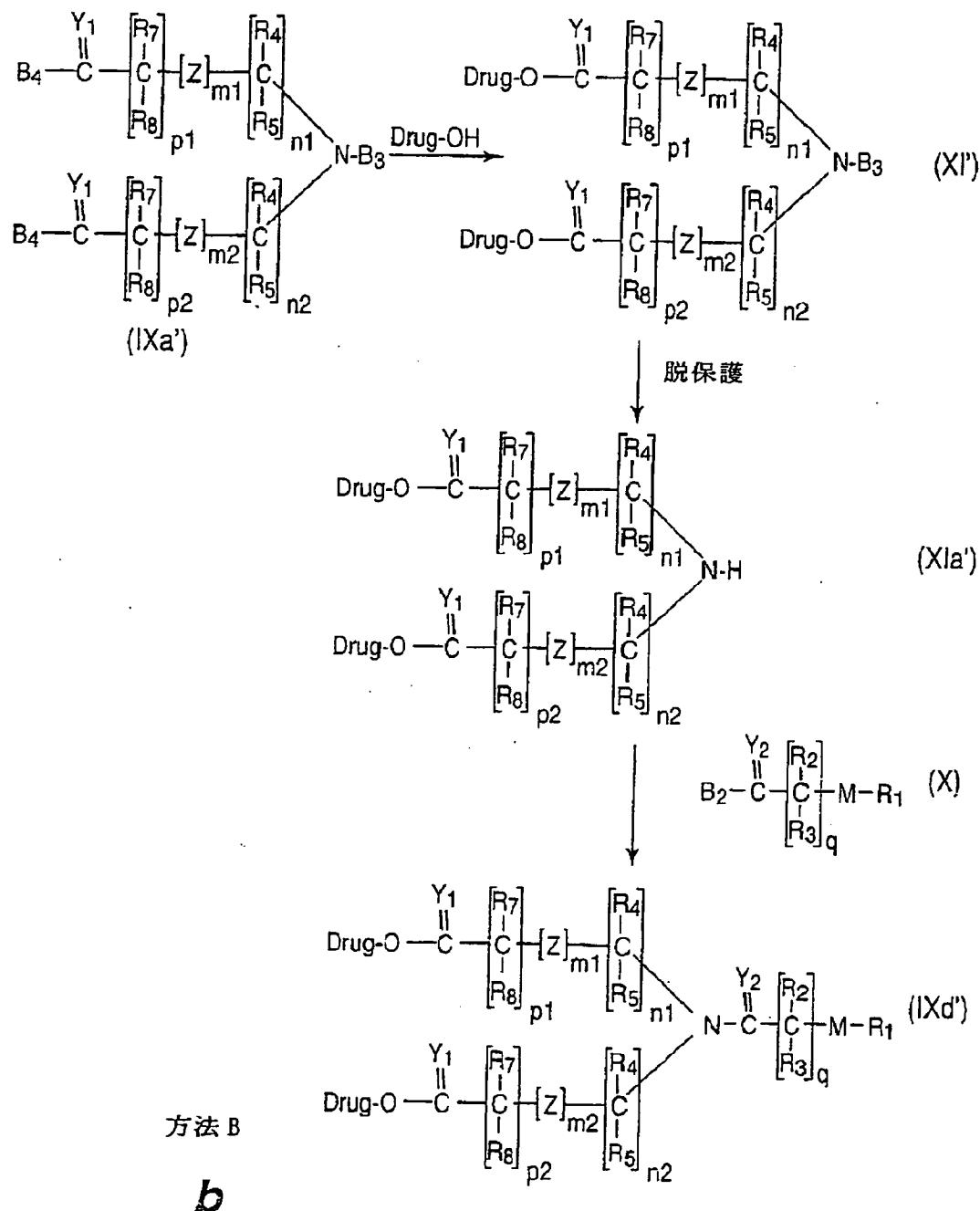
【図1b】



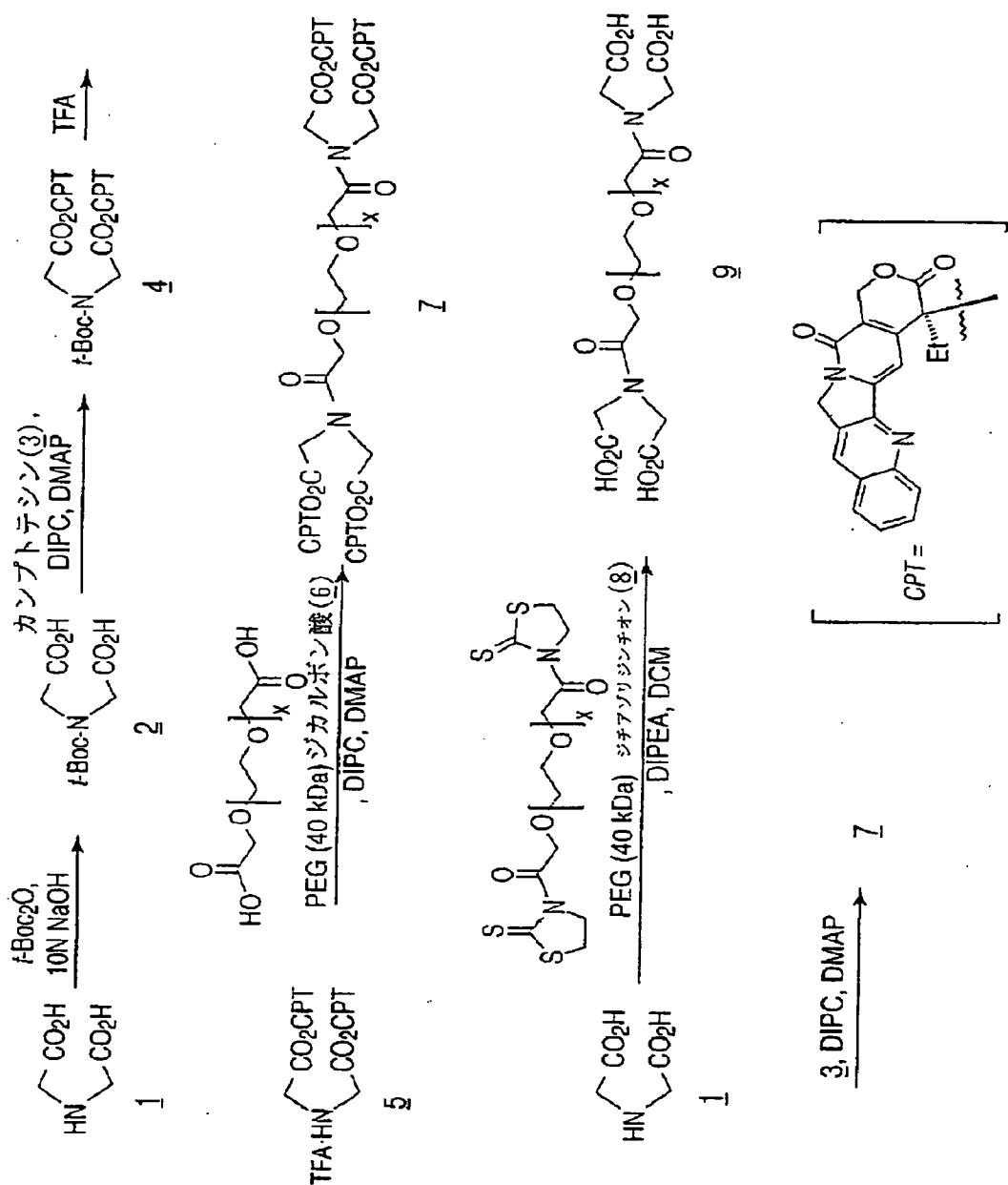
【図2 a】



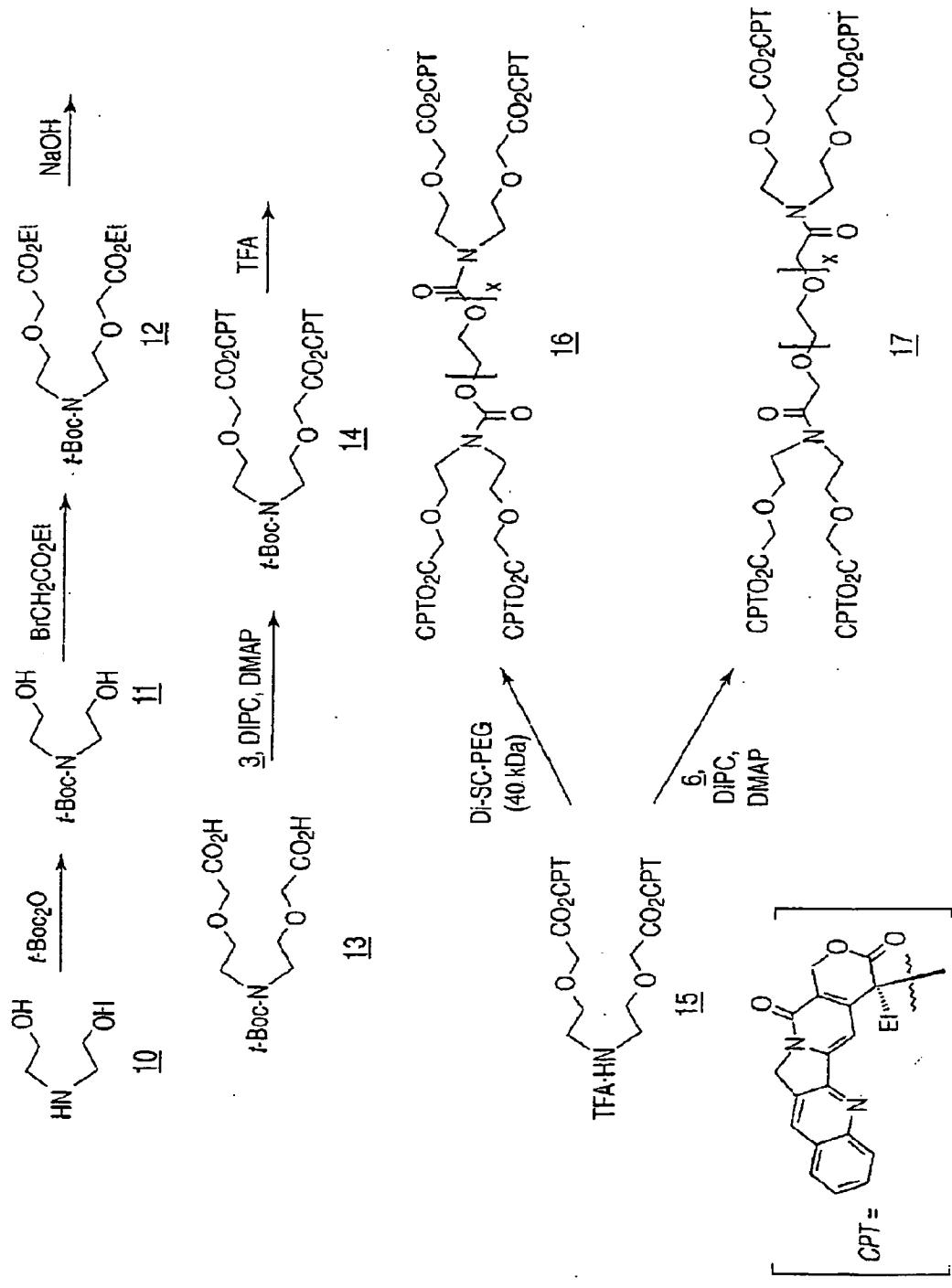
【図2 b】



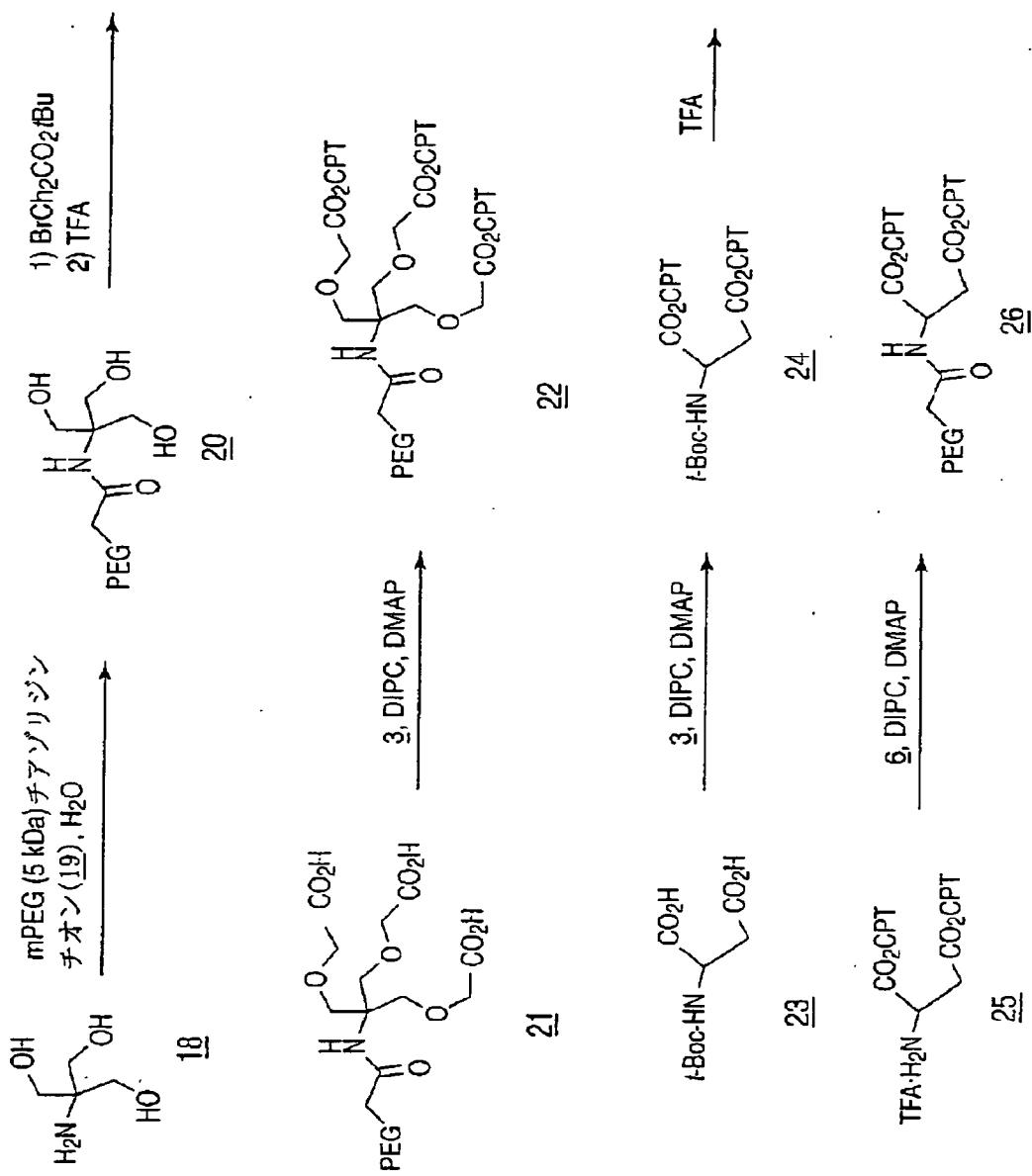
【図3】



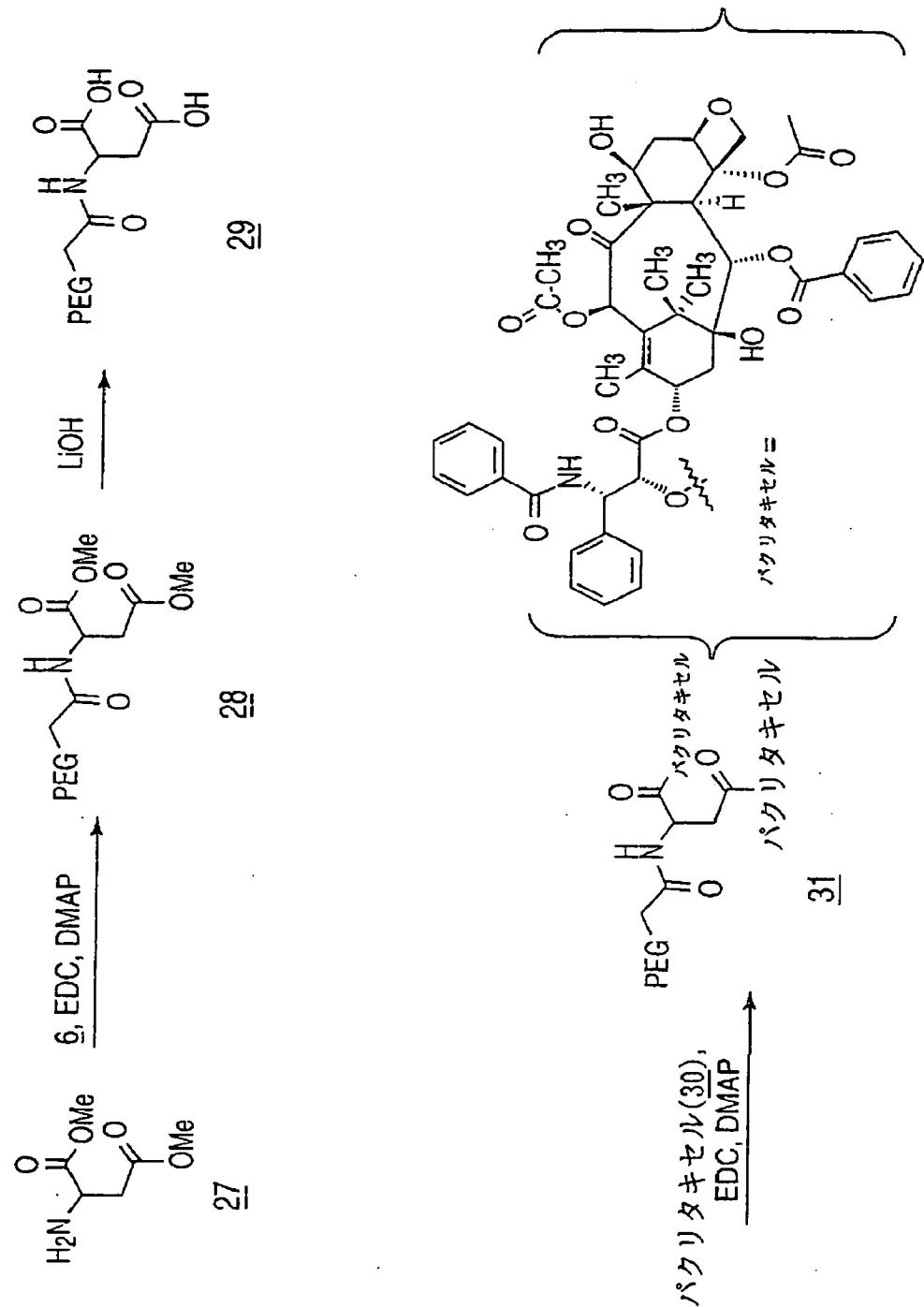
【图 4】



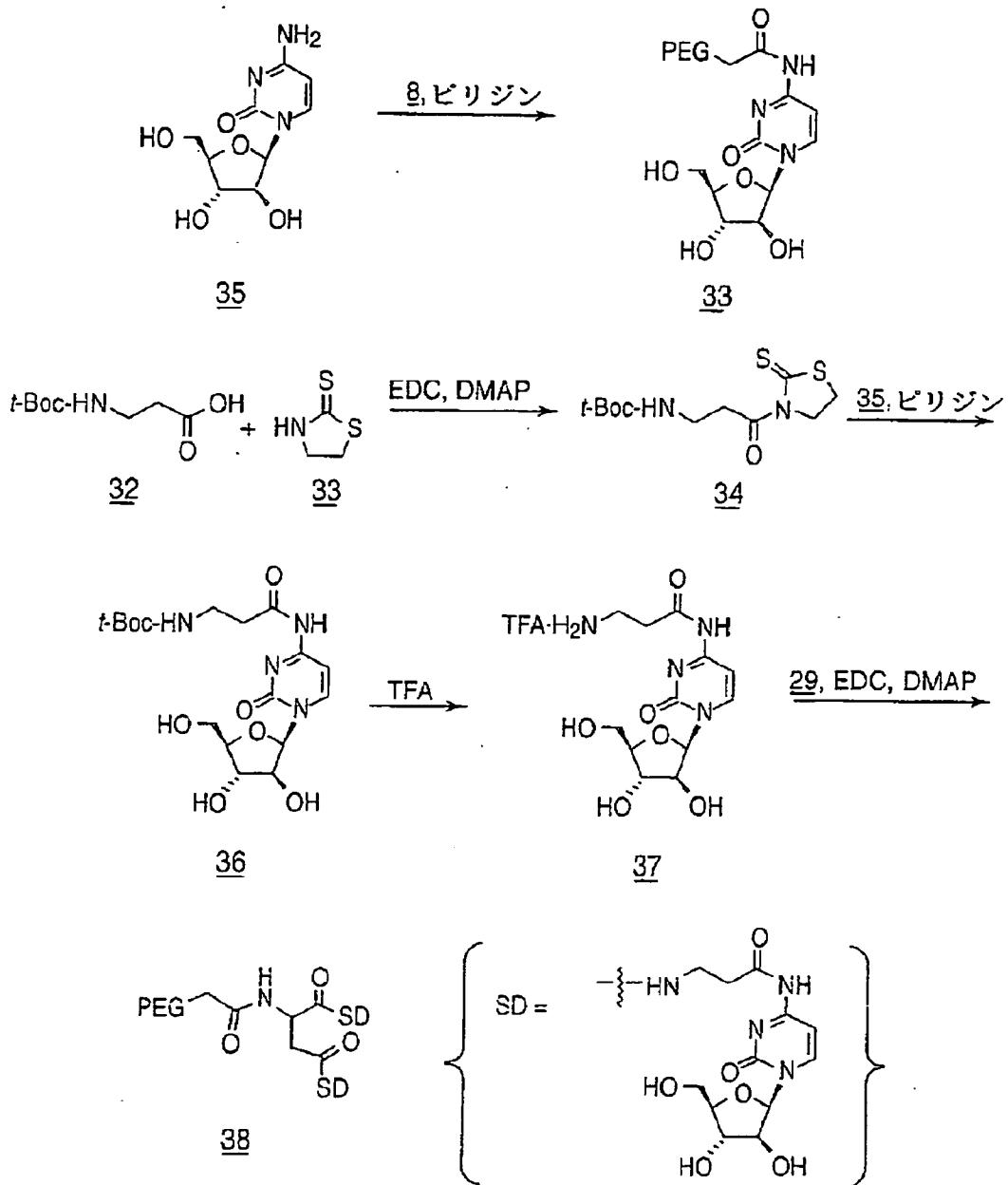
【図5】



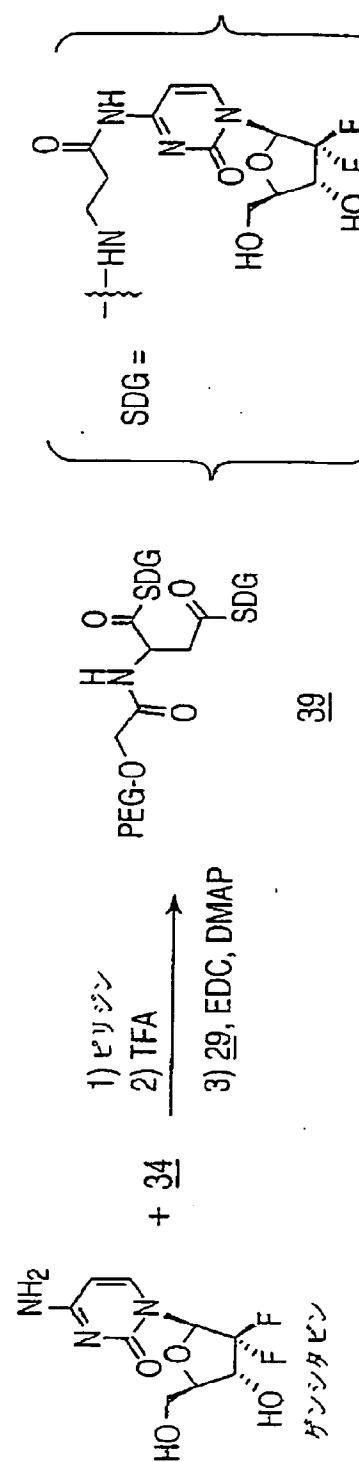
【図6】



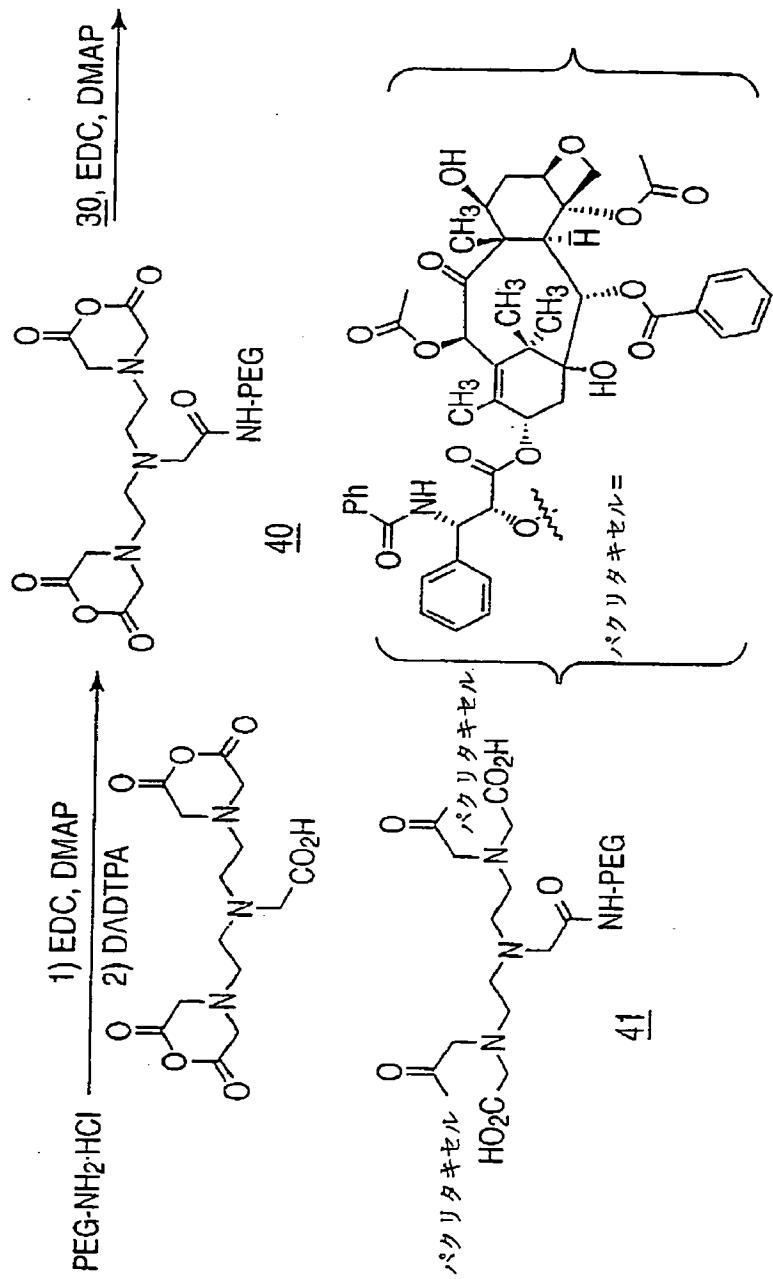
【図7】



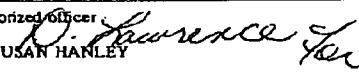
【図 8】



【図9】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US99/08373
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) A61K 39/385; A01N 37/00, 43/02, 31/14; C08F 283/00 US CL 424/193.1; 514/529, 449, 715; 525/54.11 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/193.1; 514/529, 449, 715; 525/54.11		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS, STN, MEDLINE, BIOSIS, REGISTRY, CAPLUS, SCISEARCH search terms: polymer-based prodrugs, branched conjugates, PEG		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,614,549 A (GREENWALD et al) 25 March 1997, see entire document.	1-22
Y	US 5,643,575 A (MARTINEZ et al) 01 July 1997, see entire document.	1-22
Y	OUCHI et al. Synthesis and Antitumor Activity of Poly(ethylene glycol)s Linked to 5-Fluorouracil Via a Urethane or Urea Bond. Drug Design Discov. 1992, Vol. 9, pages 93-105, see entire document.	1-22
Y	ZALIPSKY et al. Attachment of Drugs to Polyethylene Glycols. Eur. Polym. J. 1983, Vol. 19, No. 12, pages 117-1183, see entire document.	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special relevance (as specified) "C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "D" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 03 JULY 1999		Date of mailing of the international search report 20 AUG 1999
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized Officer  SUSAN HANLEY Telephone No. (703) 308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US99/08373
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,547,981 A (GREENWALD et al) 20 August 1996, see entire document.	1-22
Y	US 5,622,986 A (GREENWALD et al) 22 April 1997, see entire document.	1-22
Y	US 5,693,310 A (GRIES et al) 02 December 1997, see entire document.	1-22

フロントページの続き

(51)Int.C1. ⁷	識別記号	F I	マークド(参考)
A 6 1 P 15/08		A 6 1 P 15/08	
15/18		15/18	
25/04		25/04	
25/22		25/22	
25/28		25/28	
29/00		29/00	
C 0 8 G 65/329		C 0 8 G 65/329	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72)発明者	グリーンウォルド, リチャード, ピー. アメリカ合衆国 08873 ニュージャージー州, サマーセット, ヒッコリー ロード 113		
(72)発明者	チュー, ユン, エイチ. アメリカ合衆国 08854 ニュージャージー州, ピスカタウェイ, ジェンマ コート 2		
F ターム(参考)	4C076 CC01 CC04 CC11 CC14 CC16 CC17 CC27 CC31 EE23 EE59 4J005 AA03 BD05 4J031 AA02 AA04 AA08 AA15 AA22 AA53 AB06 AC07 AD01 AF03 CA06 CD12		

【要約の続き】

原子の位置にある遊離電子対を含有する部分であり、R₁₋₆およびR₇₋₉は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分枝アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₆置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシおよびC₁₋₆ヘテロアルコキシからなる群より独立に選択され、(m1)および(m2)は、

独立にゼロまたは1であり、(n1)、(n2)、(p1)、(p2)および(q)は、独立にゼロまたは正の整数であり、Zは、電子求引基であり、ならびにR_iは、場合により式(V)の部分でキャッピングされていてもよいポリマー残基である。

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第3区分
 【発行日】平成18年5月25日(2006.5.25)

【公表番号】特表2002-512265(P2002-512265A)

【公表日】平成14年4月23日(2002.4.23)

【出願番号】特願2000-544354(P2000-544354)

【国際特許分類】

C 0 8 G	85/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/08	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	15/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/22	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
C 0 8 G	65/329	(2006.01)

【F I】

C 0 8 G	85/00
A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/48
A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	15/18
A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	29/00
C 0 8 G	65/329

【手続補正書】

【提出日】平成18年3月17日(2006.3.17)

【手続補正1】

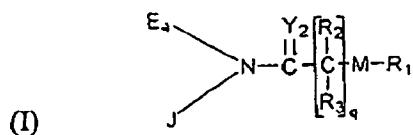
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

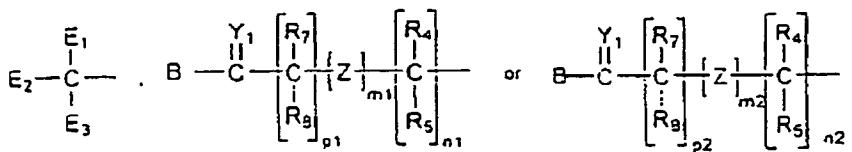
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

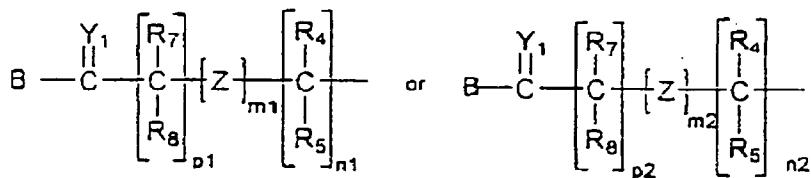


式中、Jは、

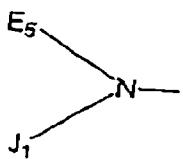


であり、

E_{1-4} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ



からなる群より独立に選択され、 E_{1-4} の少なくとも1つはB成分を含み、ここでBは脱離基、OH、ヒドロキシル含有成分の残基、アミン含有成分の残基、または



であり、

ここで J_1 は、Jと同じか、またはJを規定する基の別のメンバーであり、 E_5 は、 E_{1-4} と同じか、または E_{1-4} を規定する基の別のメンバーであり、

Y_{1-2} は、独立にO、SまたはNR₉であり、

Mは、XまたはQのいずれかより選択されるヘテロ原子であり、ここでXは、電子求引基であり、Qは、C(=Y₂)から3~6原子の位置にある遊離電子対を含有する部分であり、

R_{2-5} および R_{7-9} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より独立に選択され、

(m1)および(m2)は、独立にゼロまたは1であり、

(n1)、(n2)、(p1)、(p2)、および(q)は、独立にゼロまたは正の整数であり、

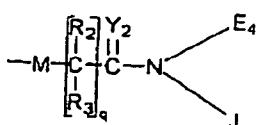
Zは、電子求引基であり、そして

R_1 は、ポリマー残基である】

からなる化合物。

【請求項2】 R_1 が、水素、CO₂H、 C_{1-6} アルキル部分、ジアルキルアシル尿素アルキル、および

(V)



からなる群より選択されるキャッピング基Aをさらに含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Y_1 および Y_2 が酸素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 R_{2-5} 、 R_7 および R_8 が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 X が、O、S、 SO 、 SO_2 、 $C(Y_3)$ および NR_6 からなる群より選択され、 Y_3 が、O、S および R_9 からなる群より選択され、 R_6 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキルおよび置換 C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 Q が、NH、O、S からなる群の1メンバーで置換されたアラルキル基、 C_{1-4} アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、 $-CH_2-C(O)-NH-$ およびオルト置換フェニル基からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 (p1) および (p2) が1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 (n1) および (n2) が個々に1または2である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 (n1) が1であり、(n2) が2である、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】 (m1) および (m2) が1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】 (q) が1である、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】 R_4 がポリアルキレンオキシド残基を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】 前記ポリアルキレンオキシド残基がポリエチレングリコールを含む、請求項12に記載の化合物。

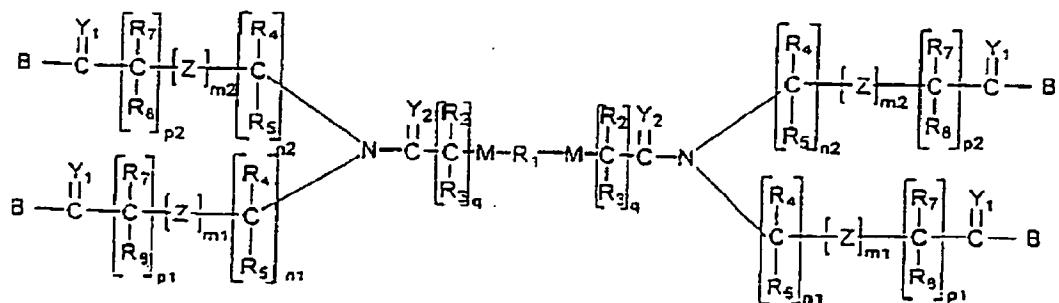
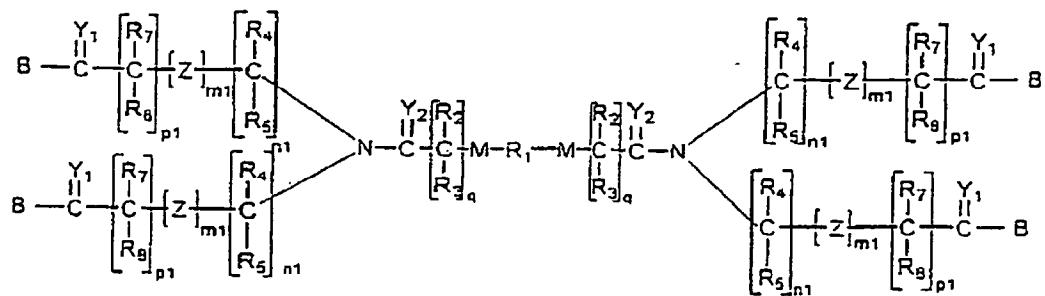
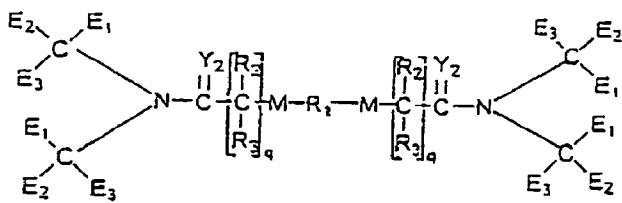
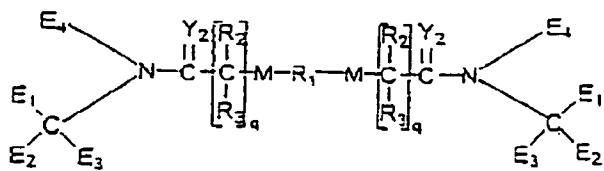
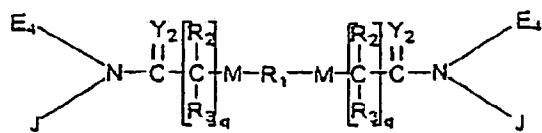
【請求項14】 前記ポリマー残基が約2,000～約100,000の分子量を有する、請求項1に記載の化合物。

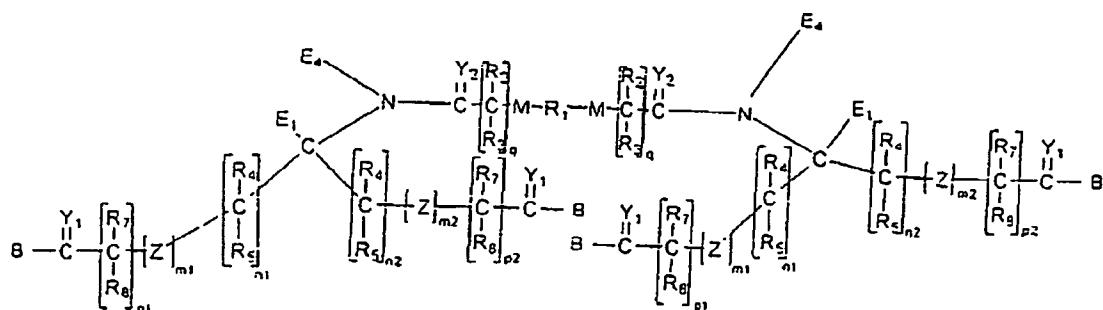
【請求項15】 前記ポリマー残基が約20,000～約40,000の分子量を有する、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】 B が、Ara-C、カンプトテシン、カンプトテシン類似体、パクリタキセル、タキソテレ、ゲンシタビン、ポドフィロトキシン、フルコナゾール、シクロピロクス、アンホテラシンB、ニスタチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、メイタンシン、パンコマイシンおよびエリスロマイシンからなる群のメンバーの残基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項17】 B が、抗腫瘍剤、心血管剤、抗新生物剤、抗感染剤、抗真菌剤、抗不安剤、胃腸剤、中枢神経系活性化剤、鎮痛剤、排卵誘発剤もしくは避妊剤、抗炎症剤、ステロイド剤、抗尿毒症剤、心血管剤、血管拡張剤および血管収縮剤からなる群のメンバーの残基である、請求項1に記載の化合物。

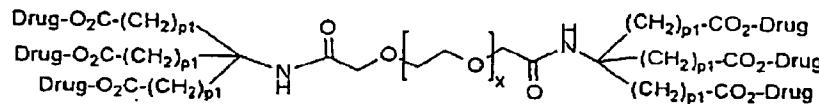
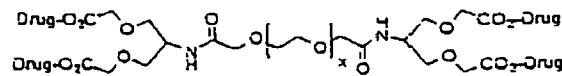
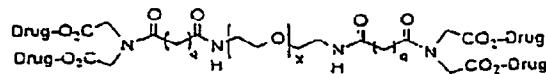
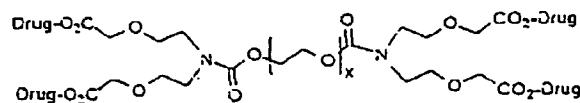
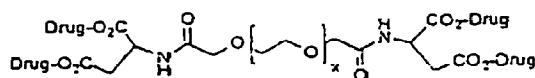
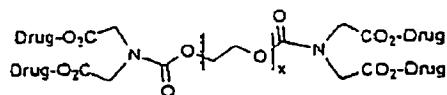
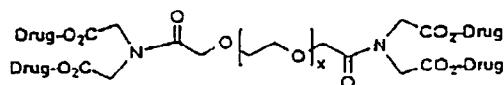
【請求項18】 下記式

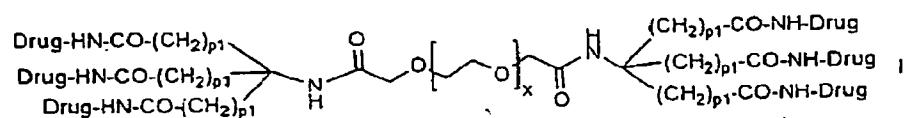
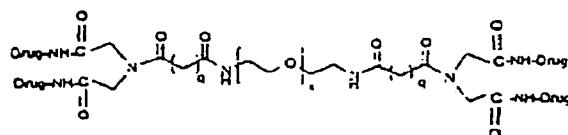
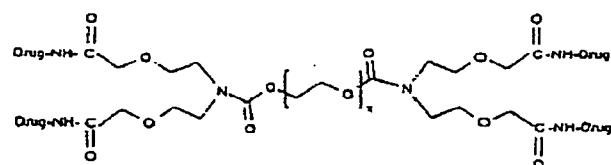
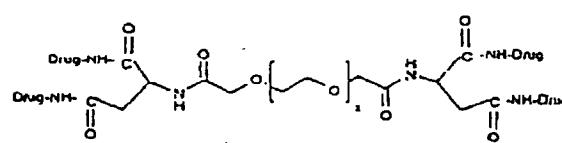
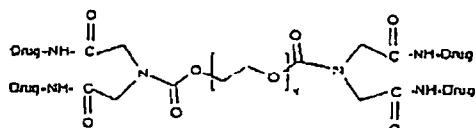
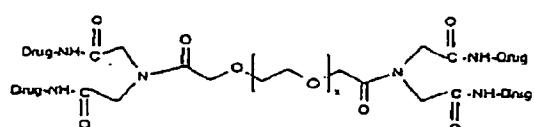
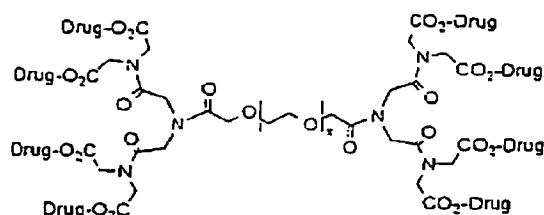
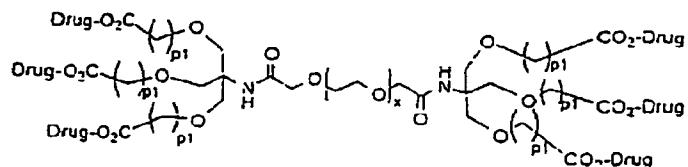
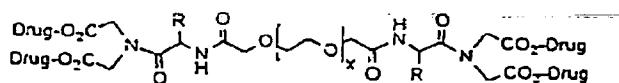


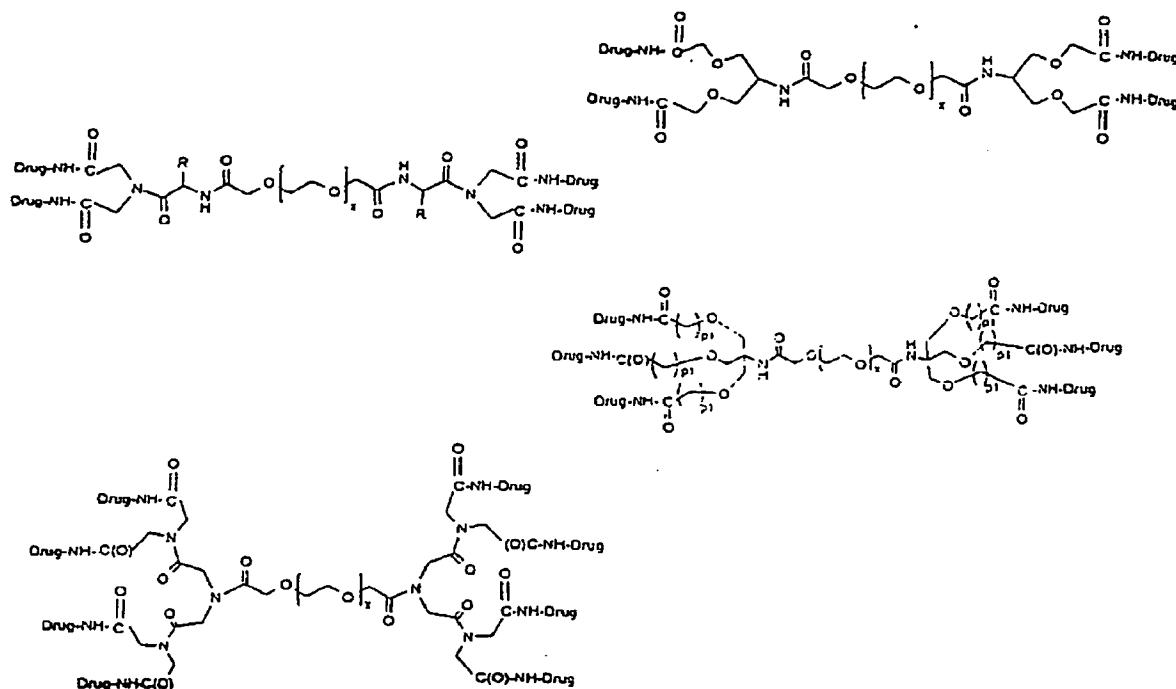


からなる群より選択される式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 9】下記式

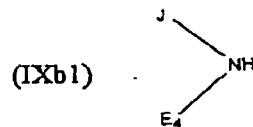




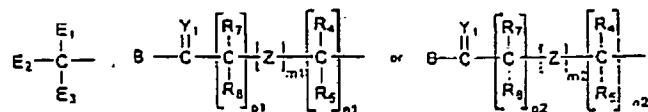


【式中、(x)は重合度を表し、「Drug」は、生物活性成分の分枝ポリマーへの結合をもたらす置換反応を受けたヒドロキシル-またはアミン-含有生物活性化合物の残基を表す】
からなる群より選択される式を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】 ポリマー輸送系の調製方法であって、
a)下記式



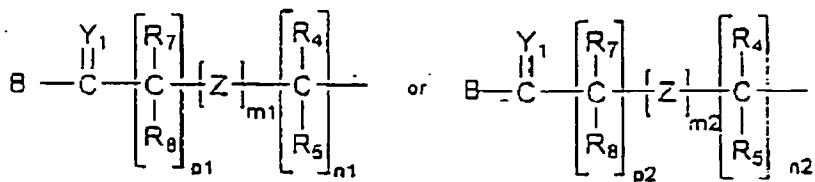
【式中、Jは



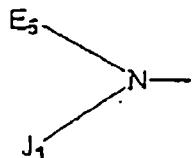
であり、

E_{1-4} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ

、



からなる群より独立に選択され、 E_{1-4} の少なくとも1つはB部分を含み、ここでBは脱離基、OHまたは



であり、

ここで J_1 は、Jと同じか、またはJを規定する基の別のメンバーであり、 E_5 は、 E_{1-4} と同じか、または E_{1-4} を規定する基の別のメンバーであり、

Y_1 は、O、Sまたは NR_9 であり、

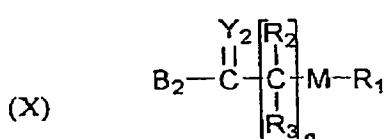
R_{4-5} および R_{7-8} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より独立に選択され、

(m1)および(m2)は、独立にゼロまたは1であり、

(n1)、(n2)、(p1)および(p2)は、独立にゼロまたは正の整数であり、

(Z)は、電子求引基である】

を有する化合物と、下記式



式中、 B_2 は、未保護アミンと反応し得る脱離基であり、

Y_2 は、O、Sまたは NR_9 であり、

qは、独立にゼロまたは正の整数であり、

R_{2-3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より選択され、

Mは、XまたはQのいずれかより選択されるヘテロ原子であり、ここでXは、電子求引基であり、Qは、 $C(=Y_2)$ から3~6原子の位置にある遊離電子対を含有する部分であり、ならびに

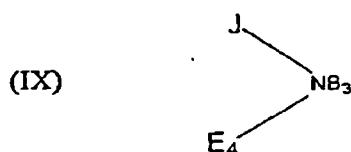
(R_1) は、ポリマー残基である】

を有する化合物とを反応させること、および

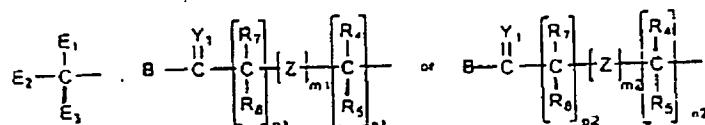
b)得られる化合物と、置換可能なヒドロキシル基またはアミノ基を有する十分量の生物活性成分とを反応させること、

を含む前記方法。

【請求項 21】 ポリマー輸送系の調製方法であって、
a)置換可能なヒドロキシル基またはアミノ基を有する十分量の生物活性成分と、
下記式

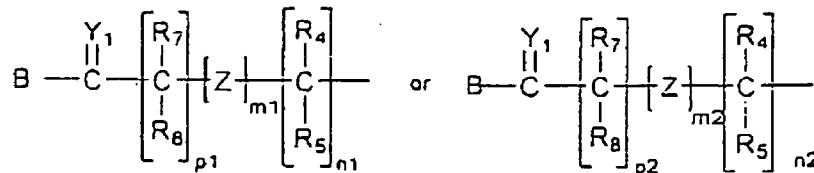


式中、B₃は、開裂可能な保護基であり、
Jは、



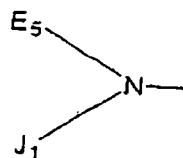
であり、

E₁₋₄は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシ、C₁₋₆ヘテロアルコキシ



からなる群より独立に選択され、

E₁₋₄の少なくとも1つはB部分を含み、ここでBは、脱離基、OH、または



であり、

ここでJ₁はJと同じか、またはJを規定する基の別のメンバーであり、E₅はE₁₋₄と同じか、またはE₁₋₄を規定する基の別のメンバーであり、

Y₁は、O、S、またはNR₉であり、

R₄₋₅およびR₇₋₉は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分枝アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシ、およびC₁₋₆ヘテロアルコキシからなる群より独立に選択され、

(m1)および(m2)は、独立にゼロまたは1であり、

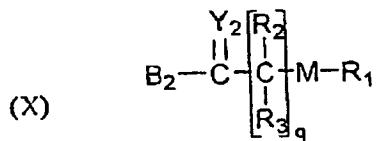
(n1)、(n2)、(p1)および(p2)は、独立にゼロまたは正の整数であり、ならびに

(Z)は、電子求引基である】

を有する化合物とを反応させること、

b)B₃を除去することによって、得られる中間体を脱保護すること、および

c)脱保護した中間化合物と、下記式



[式中、 B_2 は、未保護のアミンと反応し得る脱離基であり、

Y_2 は、O、S、または NR_3 であり、

q は、独立にゼロまたは正の整数であり、

R_{2-3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分枝アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-6} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシ、および C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群より選択され、

M は、 X または Q のいずれかより選択されるヘテロ原子であり、ここで X は、電子求引基であり、 Q は、 $C(=Y_2)$ から3~6原子の位置にある遊離電子対を含有する部分であり、ならびに

(R_1) は、ポリマー残基である]

を有する化合物とを反応させること、

を含む前記方法。

【請求項22】 B が生物活性成分の残基である請求項1に記載の化合物の有効量を含んでなる医薬組成物。